

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp

Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson bei Migräne –
Einfluss auf den Krankheitsverlauf
und die kortikale Informationsverarbeitung

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizinwissenschaften

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von Bianca Meyer

Rostock, 17. April 2015

Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Kropp, Universitätsmedizin Rostock,
Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
2. Gutachter: Prof. Dr. Uwe Zettl, Universitätsmedizin Rostock,
Klinik und Poliklinik für Neurologie
3. Gutachter: Prof. Dr. Harald C. Traue, Universitätsklinikum Ulm,
Psychosomatische Medizin und Psychotherapie,
Sektion Medizinische Psychologie

Datum der Einreichung: 17.04.2015

Datum der Verteidigung: 15.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	X
Zusammenfassung.....	XI
1 Einleitung.....	1
2 Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1 Grundlagen der Migräneerkrankung.....	3
2.1.1 Epidemiologie und Komorbidität.....	3
2.1.2 Geschichte.....	4
2.1.3 Symptomatik, Diagnostik und Verlauf der Migräne.....	5
2.1.3.1 IHS-Klassifikation.....	5
2.1.3.2 Diagnostik.....	6
2.1.3.3 Typische Symptome.....	6
2.1.3.4 Verlauf einer Migräneattacke.....	7
2.1.3.5 Risiko- und Triggerfaktoren.....	9
2.2 Pathophysiologie der Migräne.....	10
2.2.1 Neurogene Entzündung.....	10
2.2.2 Cortical Spreading Depression.....	12
2.2.3 Interiktale elektrophysiologische Befunde.....	14
2.2.3.1 Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) als elektrophysiologische Messmethodik.....	14
2.2.3.2 EKPs in der Migränerforschung.....	17
2.2.3.3 Die „Contingente Negative Variation“ – Einleitung und Interpretation.....	18
2.2.3.4 CNV bei Migräne.....	21
2.2.3.5 Veränderung der CNV durch prophylaktische Migränetherapie.....	25
2.2.4 Vom Stress zur Migräne.....	28
2.2.5 Zusammenfassung der pathophysiologischen Annahmen.....	30
2.3 Therapie.....	30
2.3.1 Akuttherapie.....	31
2.3.2 Migräneprophylaxe.....	32
2.3.3 Migräneprophylaxe mit systematischer Entspannung.....	33
2.3.3.1 Die PMR – Hintergrund und Durchführung.....	34
2.3.3.2 PMR in der Anwendung bei Migräne.....	35
2.3.3.3 Auswirkungen von PMR auf die zentrale Informationsverarbeitung.....	40
2.4 Zusammenfassung des theoretischen Hintergrunds.....	41
3 Fragestellungen und Hypothesen.....	43
3.1 Inhaltliche und statistische Hypothesen.....	43
4 Methoden.....	48
4.1 Studiendesign.....	48
4.2 Stichprobe.....	49
4.2.1 Fallzahlschätzung.....	49
4.2.2 Rekrutierung und Aufnahmekriterien.....	50
4.2.3 Drop-out.....	52
4.3 Variablen.....	54
4.3.1 Unabhängige Variablen.....	54
4.3.1.1 Migränediagnose.....	54
4.3.1.2 Durchführung eines PMR-Trainings.....	54
4.3.2 Abhängige Variablen.....	56

4.3.2.1	Das CNV-Paradigma	57
4.3.2.1.1	Zur Messung der CNV	58
4.3.2.1.2	Zur Auswertung der Rohdaten	60
4.3.2.2	Der Kopfschmerzkalender	61
4.3.2.3	Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	61
4.3.2.4	Der Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-12)	62
4.3.2.5	Der Stressverarbeitungsfragebogen (SVF 78)	62
4.3.2.6	Fragebogen zur aktuellen Befindlichkeit	63
4.3.2.7	Diagnostisches und Evaluatives Instrumentarium zum Autogenen Training (AT-EVA)	63
4.4	Untersuchungsablauf	64
4.5	Statistische Auswertung	65
5	Darstellung der Ergebnisse	67
5.1	Verwendbarkeit der Daten	67
5.2	Statistische Überprüfung der Hypothesen	68
5.2.1	Hypothese 1: Klinische Effekte des PMR-Trainings	68
5.2.2	Hypothese 2: Effekte von PMR auf psychologische Variablen	72
5.2.2.1	Der HADS-D	72
5.2.2.2	Der SF-12	77
5.2.2.3	Der SVF 78	82
5.2.3	Hypothese 3: Elektrophysiologische Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden	87
5.2.4	Hypothese 4: Elektrophysiologische Normalisierung nach einem PMR-Training	89
5.2.4.1	Ergebnisse für die iCNV	90
5.2.4.2	Ergebnisse für die oCNV	93
5.2.4.3	Ergebnisse für den Habituationskoeffizienten	96
6	Diskussion und Ausblick	100
6.1	Diskussion der Ergebnisse	100
6.1.1	Klinische Effekte eines PMR-Training – Hypothese 1	100
6.1.2	Veränderung psychologischer Parameter durch PMR-Training – Hypothese 2	103
6.1.2.1	HADS-D	103
6.1.2.2	SF-12	104
6.1.2.3	SVF 78	105
6.1.2.4	Zusammenfassung psychologische Parameter	106
6.1.3	Elektrophysiologische Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden – Hypothese 3	106
6.1.4	Elektrophysiologische Normalisierung durch PMR-Training	109
6.2	Zusammenfassung der Diskussion	112
6.3	Limitationen der Studie	113
6.4	Ausblick	115
7	Literaturverzeichnis	XII
Anhang	XXVII
A	Klassifikation der Migräne und ihrer Unterformen	XXVII
B	Aushänge in Einkaufspassagen	XXVIII
C	Bei Ärzten ausgelegte Flyer	XXIX
D	Zeitungsartikel in der örtlichen Tageszeitung	XXX
E	Auszug aus dem Newsletter des Rektors der Universität Rostock (18.02.2013)	XXX
F	Checkliste Ersttelefonat	XXXI
G	Checkliste Aufnahmegespräch	XXXII

H	Patienteninformation und Einverständniserklärung	XXXIII
I	Kopfschmerzkalender	XXXV
J	HADS-D	XLI
K	SF-12	XLII
L	SVF 78	XLV
M	Fragebogen zur aktuellen Befindlichkeit	LIII
N	Diagnostisches und Evaluatives Instrumentarium zum Autogenen Training - Fragebogen zur Person (AT)	LIV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Phasen einer Migräneattacke mit Dauer und Symptomen	9
Tabelle 2. Darstellung wichtiger demografischer und krankheitsbezogener Variablen der Untersuchungsteilnehmer.....	52
Tabelle 3. Darstellung wichtiger demografischer und krankheitsbezogener Variablen der Drop-outs im Vergleich zu den in der Studie Verbliebenen.	53
Tabelle 4. Deskriptive Statistiken der Anzahl der monatlichen Migräneattacken über die drei Messzeitpunkte.....	68
Tabelle 5. Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der Migräneattacken pro Monat mit dem Faktor Intervention. Test der Innersubjekteffekte	69
Tabelle 6. Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der Migräneattacken pro Monat mit dem Faktor Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.....	69
Tabelle 7. Deskriptive Statistiken der Anzahl der Migränetage pro Monat über die drei Messzeitpunkte.....	70
Tabelle 8. Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der Migränetage pro Monat mit dem Faktor Intervention. Test der Innersubjekteffekte.....	71
Tabelle 9. Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der Migränetage pro Monat mit dem Faktor Intervention. Test der Zwischensubjekteffekt	71
Tabelle 10. Deskriptive Statistiken des HADS-D Angst-Summscores über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.	73
Tabelle 11. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Angst-Summscore des HADS-D mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte	74
Tabelle 12. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Angst-Summscore mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.....	74

Tabelle 13. Deskriptive Statistiken des HADS-D Depressions-Summscores über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.....	75
Tabelle 14. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Depressions-Summscore des HADS-D mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.....	76
Tabelle 15. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Depressions-Summscore mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.....	76
Tabelle 16. Deskriptive Statistiken der körperlichen Summenskala des SF-12 über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.....	78
Tabelle 17. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die körperliche Summenskala des SF-12 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte	79
Tabelle 18. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die körperliche Summenskala des SF-12 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte	79
Tabelle 19. Deskriptive Statistiken der psychischen Summenskala des SF-12 über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.....	80
Tabelle 20. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die psychische Summenskala des SF-12 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.....	81
Tabelle 21. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die psychische Summenskala des SF-12 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.....	81
Tabelle 22. Deskriptive Statistiken des Summscores positive Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.	83
Tabelle 23. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Summscore positive Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte	84

Tabelle 24. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Summenscore positive Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.....	84
Tabelle 25. Deskriptive Statistiken des Summenscores negative Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention	85
Tabelle 26. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Summenscore negative Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte	86
Tabelle 27. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Summenscore negative Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte	86
Tabelle 28. Mittelwertvergleich für die iCNV zwischen Migränepatienten und Gesunden	87
Tabelle 29. Mittelwertvergleich für die oCNV zwischen Migränepatienten und Gesunden ...	88
Tabelle 30. Mittelwertvergleich für den Habitationskoeffizienten der iCNV zwischen Migränepatienten und Gesunden.....	89
Tabelle 31. Mittelwertvergleich für den ersten Block der iCNV zwischen Migränepatienten und Gesunden.	89
Tabelle 32. Deskriptive Statistiken der iCNV-Amplitude über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention	90
Tabelle 33. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die iCNV-Amplitude mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.	91
Tabelle 34. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die iCNV-Amplitude mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte...	91
Tabelle 35. Mittelwertvergleich für die iCNV zwischen Migränepatienten mit PMR-Training und Gesunden ohne PMR-Training zum Messzeitpunkt 2	92
Tabelle 36. Mittelwertvergleich für die iCNV zwischen Migränepatienten mit PMR-Training und Gesunden ohne PMR-Training zum Messzeitpunkt 3	93

Tabelle 37. Deskriptive Statistiken der oCNV-Amplitude über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention	93
Tabelle 38. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die oCNV-Amplitude mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte	94
Tabelle 39. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die oCNV-Amplitude mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte...	94
Tabelle 40. Deskriptive Statistiken der Habituationkoeffizienten über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention	97
Tabelle 41. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Habituationkoeffizienten mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.....	98
Tabelle 42. Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Habituationkoeffizienten mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte	98
Tabelle 43. Korrelationen des Habituationkoeffizienten über die Messzeitpunkte.....	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Illustration der am Migränekopfschmerz beteiligten Hirnstrukturen.....	11
Abbildung 2. Schematische Darstellung eines akustisch evozierten Potenzials (AEP) mit Warnreiz.....	15
Abbildung 3. Ausgewählte EKP-Komponenten zur statistischen Datenanalyse	16
Abbildung 4. Idealtypische Darstellung einer CNV und ihrer Komponenten	19
Abbildung 5. Zwei-Prozess-Modell der CNV nach Tecce	20
Abbildung 6. Studienaufbau.....	49
Abbildung 7. Ablauf der ersten Sitzungen eines PMR-Trainings.....	56
Abbildung 8. Darstellung einer CNV-Kurve und ihrer Komponenten.	58
Abbildung 9. Internationales 10-20-System.....	58
Abbildung 10. Ablauf der Untersuchung für die einzelnen Gruppen.	65
Abbildung 11. Anzahl der monatlichen Migräneattacken im Untersuchungszeitraum	70
Abbildung 12. Anzahl der monatlichen Migränetage im Untersuchungszeitraum	72
Abbildung 13. Verlauf des Angst-Summscores des HADS-S für alle vier Gruppen.....	75
Abbildung 14. Verlauf des Depressions-Summscores für alle vier Gruppen.....	77
Abbildung 15. Verlauf der Punktwerte in der körperlichen Summenskala des SF-12 für alle vier Gruppen.....	80
Abbildung 16. Verlauf der Punktwerte in der psychischen Summenskala des SF-12 für alle vier Gruppen.....	82
Abbildung 17. Verlauf der Summscores der negativen Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 für alle vier Gruppen.	87
Abbildung 18. Grand Averages der CNV-Kurven von Migränepatienten und Gesunden.....	88
Abbildung 19. Verlauf der iCNV für alle vier Gruppen.	92
Abbildung 20. Verlauf der oCNV für alle vier Gruppen.	95

Abbildung 21. Grand Averages der oCNV-Kurven beider Migränegruppen zu MZP 2	95
Abbildung 22. Grand Averages der oCNV-Kurven beider Migränegruppen zu MZP 3	96
Abbildung 23. Verlauf des Habituationkoeffizienten für alle vier Gruppen.	99

Abkürzungsverzeichnis

z.B.	zum Beispiel
S.	Seite
etc.	et cetera
IHS	International Headache Society
ICHD	International Classification of Headache Diseases
CSD	Cortical Spreading Depression
ATP	Adenosintriphosphat
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
MOH	Medication Overuse Headache
EKP	ereigniskorreliertes Potenzial
VEP	visuell evoziertes Potenzial
AEP	akustisch evoziertes Potenzial
SEP	somatosensorisch evoziertes Potenzial
MMN	Mismatch Negativity
ERN	Error-Related Negativity
CNV	Contingent Negative Variation
LP	langsames Potenzial
S1	Warnreiz
S2	imperativer Reiz
EOG	Elektrookulogramm
oCNV	overall CNV
iCNV	initial CNV
tCNV	terminal CNV
PINV	Postimperative Negative Variation
μ V	Mikrovolt
ISI	Interstimulusintervall
ITI	Intertrialintervall
Hz	Hertz
Ms	Millisekunden
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
PMR	Progressive Muskelrelaxation
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version
SF-12	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SVF 78	Stressverarbeitungsfragebogen Kurzversion
ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
MZP	Messzeitpunkt
N	Stichprobengröße
M	arithmetisches Mittel
SD	standard deviation, Standardabweichung
df	degrees of freedom, Freiheitsgrade
Sign.	Signifikanz

Zusammenfassung

Die Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (Stovner et al., 2007). Sie stellt eine enorme individuelle Belastung für die Betroffenen dar, sowohl durch die Symptomlast im Migräneanfall als auch durch Beschwerden im anfallsfreien Intervall (Steiner et al., 2014). Die Pathogenese der Migräneerkrankung konnte bislang nicht vollständig aufgeklärt werden, man geht aber von einem multifaktoriellen Geschehen aus (Fritsche & May, 2011). Im anfallsfreien Intervall konnte bei Migränepatienten eine veränderte kortikale Informationsverarbeitung gezeigt werden (Schoenen, Ambrosini, Sándor & Maertens de Noordhout, 2003). Dies lässt sich insbesondere mit ereigniskorrelierten Potenzialen wie der „Contingenten Negativen Variation“ (CNV) untersuchen. Die CNV entsteht bei der Präsentation zweier aufeinander bezogener (kontingenter) Reize und zeigt sich als Negativierung im EEG. Es ist bekannt, dass Migränepatienten zwischen zwei Migräneanfällen erhöhte CNV-Amplituden sowie eine reduzierte Habituation aufweisen, was auf eine Dysbalance des kortikalen Präaktivierungsniveau zurückgeführt wird (Kropp & Gerber, 2005). Durch die zyklische Veränderung dieser Parameter im interiktalen Intervall ist die Vorhersage eines kommenden Migräneanfalls möglich (Kropp & Gerber, 2005). Es konnte gezeigt werden, dass sich die CNV-Veränderungen durch verschiedene prophylaktische Migränetherapien normalisieren (Schoenen, Maertens de Noordhout, Timsit-Berthier & Timsit, 1986; de Tommaso et al., 2008; Siniatchkin et al., 2011; Overath et al., 2014). In diesem Zusammenhang wurde bislang der Einfluss der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) auf die CNV noch nicht untersucht. Die PMR ist ein systematisches Entspannungsverfahren, das häufig in der Migräneprophylaxe angewandt wird. Einzelstudien und Metaanalysen bescheinigen dem Verfahren eine gute Wirksamkeit, die vergleichbar mit der Effektivität medikamentöser Behandlungsansätze ist (Goslin et al., 1999).

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von PMR auf die Migränehäufigkeit, auf verschiedene psychische Symptome und auf die CNV zu untersuchen.

Dafür wurden 35 Migränepatienten mit episodischer Migräne (diagnostiziert nach IHS-Kriterien) und 46 gesunde Kontrollprobanden quasi-randomisiert einem sechswöchigen PMR-Training oder einer Wartebedingung zugewiesen. Das PMR-Training basierte auf den Empfehlungen von Bernstein und Borkovec (2007) und umfasste wöchentliche Sitzungen sowie tägliche selbständige Übungen. Vor dem PMR-Training, danach und drei Monate nach Abschluss des Trainings wurden als CNV-Parameter die iCNV, die oCNV und die Habituation der iCNV mit dem Zwei-Reiz-Paradigma über den EEG-Kanal Cz gemessen. Zusätzlich wurden die Depressions- und Angstsymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität

und die Stressverarbeitungsstrategien mittels Fragebogen erfasst. Bei den Probanden der Warteliste wurden die CNV- und Fragebogen-Messungen im Abstand von jeweils vier Wochen durchgeführt. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes führten die Migränepatienten einen Kopfschmerzkalender. Es ergab sich ein 2 x 2 x 3 – Design (Diagnose x Intervention x Messzeitpunkte). Die Prüfung der Hypothesen erfolgte varianzanalytisch.

Nach dem PMR-Training zeigte sich eine signifikante Reduktion der monatlichen Migräneattacken und der monatlichen Migränetage. Dieser Effekt verstärkte sich noch einmal von der zweiten zur dritten Messung. Die Migränepatienten zeigten in der ersten Messung eine höhere Belastung hinsichtlich ihrer Depressions- und Angstsymptomatik, eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine häufigere Nutzung ineffektiver Stressverarbeitungsstrategien als die gesunden Kontrollprobanden. Keines dieser Merkmale ließ sich durch das Training signifikant beeinflussen. Im Vergleich zu Gesunden wiesen Migränepatienten vor Beginn des PMR-Trainings höhere Amplituden der iCNV und der oCNV auf, in ihrem Habituationsverhalten unterschieden sich die Gruppen nicht. Durch das Training konnte bei den Migräneerkrankten eine Normalisierung der iCNV-Amplituden erreicht werden, während sich auf die oCNV und die Habituation keine spezifischen Effekte feststellen ließen.

Die Befunde dieser Arbeit unterstreichen den klinischen Nutzen des Einsatzes von PMR in der prophylaktischen Migränetherapie. Es zeigten sich Auswirkungen des Trainings auf die kortikale Informationsverarbeitung, was auf eine zum Teil zentralnervös vermittelte Wirkung der PMR schließen lässt. Denkbar ist eine Stabilisierung des Serotonin-Stoffwechsels und damit eine verbesserte Balance des kortikalen Präaktivierungsniveaus, wodurch eine Senkung der Anfälligkeit für eine Migräneattacke erreicht werden könnte. Auf diesen Ergebnissen aufbauend wäre die Prüfung eines präemptiven Behandlungsansatzes mit PMR im Rahmen weiterer Studien wünschenswert, dass also ein sich ankündigender Migräneanfall noch vor der Kopfschmerzphase beendet werden kann.

1 Einleitung

Es gibt vielleicht kein allgemeines Heilmittel als Ruhe
(Edmund Jacobson)

Pulsierender Kopfschmerz mittelstarker bis starker Intensität, begleitet von weiteren Beschwerden, oftmals mehrfach im Monat – die Migräne ist eine stark beeinträchtigende neurologische Erkrankung. Auf Grund der mit ihr verbundenen Belastung für die Betroffenen und der weiten Verbreitung gilt sie als eine der bedeutsamsten Erkrankungen weltweit (Vos et al., 2012). Trotz verschiedener Therapiemöglichkeiten ist das Leid der Erkrankten groß; sie haben das Gefühl, ein Großteil ihres Alltags sei durch den Schmerz und die begleitenden Beschwerden dominiert (Steiner et al., 2014).

Die Pathogenese der Migräne ist nicht geklärt, obgleich ein komplexes Zusammenspiel multipler Faktoren herausgearbeitet werden konnte (Gasparini, Sutherland & Griffiths, 2013). Sowohl eine klinische als auch eine wissenschaftliche Annäherung an die Migräne gelingt am besten mit dem biopsychosozialen Krankheitsmodell. Es verdeutlicht, dass an der Erkrankung bio-medizinische, psychische und soziale Prozesse beteiligt sind (Buse & Andrasik, 2009). Die vorliegende Arbeit möchte sich einer speziellen Schnittstelle dieser Prozesse widmen: der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) in der Anwendung bei Migräne. Dabei handelt es sich um ein systematisches Entspannungsverfahren, das seit mehreren Jahrzehnten in der prophylaktischen Migränetherapie zum Einsatz kommt (Diezemann, 2011). Während die Effektivität des Verfahrens im Rahmen zahlreicher Untersuchungen belegt werden konnte (Nestoriuc & Martin, 2007), ist noch wenig über ihre Auswirkungen auf Verarbeitungsprozesse im Gehirn bekannt.

Migränetypische Merkmale kortikaler Informationsverarbeitung hingegen sind bereits gut untersucht. So konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass sich Migränepatienten hinsichtlich verschiedener Parameter ereigniskorrelierter oder evozierter Potenziale von Gesunden unterscheiden. Zudem konnte eine Normalisierung dieser Parameter unter verschiedenen prophylaktischen Migränetherapien beobachtet werden (Schoenen, Ambrosini, Sándor & Maertens de Noordhout, 2003). Die PMR ist in diesem Kontext jedoch bislang nicht untersucht worden.

Mit dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, wie sich die PMR auf den Krankheitsverlauf bei Migräne und auf die kortikale Informationsverarbeitung auswirkt. Es werden die Effekte einer regelmäßigen Anwendung dieses Entspannungsverfahrens auf die Migränehäufigkeit sowie verschiedene Parameter ereigniskorrelierter Potenziale untersucht. Das Ziel ist es die

Wirkung der PMR bei Migräne genauer zu verstehen und gegebenenfalls vorhandene zentralnervöse Wirkmechanismen aufzudecken.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Grundlagen der Migräneerkrankung

Das folgende Kapitel gibt einen ausführlichen Überblick über bisherige Erkenntnisse zur Migräneerkrankung. Hierbei wird zunächst auf allgemeine Aspekte wie die Epidemiologie und Symptomatik eingegangen. Anschließend werden wichtige pathophysiologische Erklärungsansätze vorgestellt. Es folgen Ausführungen zu Behandlungsoptionen, im Speziellen zur Anwendung der Progressiven Muskelrelaxation bei Migräne. Abschließend erfolgt eine Hinführung zu den Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung.

2.1.1 Epidemiologie und Komorbidität

Die Migräne gilt als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Basierend auf den ICHD-2-Kriterien („The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition“, IHS, 2004), wird ihre Prävalenz mit 11 bis 11,5 % angegeben. Nimmt man Personen mit der Diagnose einer „wahrscheinlichen Migräne“ hinzu, geht man davon aus, dass 18,5 % aller Menschen betroffen sind (Merikangas, 2013; Stovner et al., 2007). Eine aktuelle Studie kommt mit einer Prävalenz von 35,3 % sogar auf einen deutlich höheren Wert (Steiner et al., 2014). Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer (Olesen & Leonardi, 2003). Vergleicht man die Prävalenzraten der verschiedenen Kontinente, so findet man in Europa mit einer Häufigkeit von 15 % die höchste Anzahl Erkrankter (zum Vergleich Asien: 9 %), wobei die stark auseinandergehenden Werte zu einem großen Teil auf die regional verschieden große Anzahl durchgeführter Studien und deren evtl. abweichende Methodik sowie die jeweilige Zusammensetzung der Bevölkerung und weniger auf tatsächlich unterschiedliche Häufigkeiten zurückzuführen sein dürften (Gudmundsson & Scher, 2012; Jensen & Stovner, 2008; Stovner & Andree, 2010). Aktuelle Studien zur Epidemiologie der Migräne in Deutschland fanden eine 6-Monats-Prävalenz von 10,75 % für Migräne und wahrscheinliche Migräne zusammen (Pfaffenrath et al., 2009) bzw. eine 1-Jahres-Prävalenz von 10,6 bis 16,6 % (Radtke & Neuhauser, 2009; Yoon et al., 2012), wobei sich auch deutschlandweit regionale Unterschiede zeigten (Pfaffenrath et al., 2009).

Die persönlichen Einschränkungen durch die Erkrankung sind gravierend. So geben 7,7 % der Befragten an, durch die Migräne weniger erfolgreich im Beruf zu sein, 18,2 % konnten zeitweise nicht ihre Kinder betreuen. Durch die Migräneattacken verloren die Befragten im Schnitt 3,2 Arbeitstage, 4,6 Tage für die Hausarbeit und 2,1 Tage für soziale Aktivitäten im Monat. Selbst im anfallsfreien Intervall waren die Belastungen sehr hoch (Steiner et al., 2014). Die gesellschaftlichen Belastungen durch die Migräne lassen sich monetär abbilden:

eine aktuelle Studie beziffert die jährlichen Kosten auf 1222 € pro Patient, die zum größten Teil (93 %) aus indirekten Kosten wie reduzierte Arbeitsleistung oder Abwesenheit von der Arbeit bestehen, während die direkten Kosten (z.B. Diagnostik und Medikamente) nur 7 % der Gesamtkosten ausmachten (Linde et al., 2012).

Patienten mit Migräne leiden oft an weiteren Erkrankungen. In einer neueren Untersuchung zu somatischen Komorbiditäten der Migräne zeigten sich erhöhte Häufigkeiten bei kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. erhöhte Schlaganfallhäufigkeit bei Frauen mit Migräne mit Aura), Autoimmunerkrankungen (z.B. Psoriasis), muskuloskelettalen Erkrankungen (z.B. Rückenschmerzen), Schilddrüsenerkrankungen, atopischen Erkrankungen (z.B. Asthma), audiovestibulären Erkrankungen (z.B. Tinnitus), Epilepsie und bei Nierensteinen (Le et al., 2011). Als psychiatrische Komorbiditäten treten besonders häufig affektive Störungen und Angsterkrankungen auf; innerhalb der Gruppe der Migränapatienten gelten diese Zusammenhänge besonders für Patienten mit Migräne mit Aura bzw. für Patienten mit chronischen Kopfschmerzen (für einen Überblick siehe Antonaci et al., 2011; Buse, Silberstein, Manack, Papapetropoulos & Lipton, 2013).

2.1.2 Geschichte

Die epidemiologischen Daten verdeutlichen, wie aktuell die Migräne als eine Problematik für viele Betroffene und ihre Familien ist. Dennoch liegen erste Beschreibungen der Migräne mehr als 2000 Jahre zurück. Die ältesten bekannten Texte mit Symptombeschreibungen stammen von Hippocrates (5. bis 4. Jhd. v. Chr.), Celsus (1. Jhd v. Chr. bis 1. Jhd. n. Chr.) und Aretaios (1. bis 2. Jhd. N. Chr.; Pearce, 1986). Bei Aretaios tauchte der Begriff „heterocrania“ das erste Mal auf. Er wurde später von der Bezeichnung „hemicrania“ („halber Schädel“) in den Ausführungen Galens (2. Jhd. n. Chr.) abgelöst (Göbel, 2012). Aus dieser Bezeichnung entwickelte sich über verschiedene Abwandlungen im Französischen der Begriff „migraine“, der zu verschiedenen Zeiten die Bedeutungen „piqué“ (am ehesten zu übersetzen mit „ärgerlich“; 12. Jhd.) und „halbseitiger Kopfschmerz“ (ab 13. Jhd.) hatte (Lardreau, 2012).

Ideen zur Verursachung der Schmerzen wurden zuerst von Galen vorgestellt. Als Vertreter der typischen Säftelehre führte er die Migräne auf ein Übermaß an gelber Galle zurück. Der Arzt Caelius Aurelianus beschrieb typische Triggerfaktoren, so z.B. Lärm, Weingenuss oder Licht, die auch heute noch erstaunlich aktuell sind (Pearce, 1986).

Mit Thomas Willis wurde im 17. Jahrhundert erstmals eine vaskuläre (Göbel, 2012), mit Samuel Tissot erstmals eine neurogene Theorie („Sympathikus-Theorie“; Schobess & Steinberg, 2013) der Migränepathogenese diskutiert.

Im 19. Jahrhundert wurden diese Konzepte vertieft und weitere Ideen zur Verursachung der Migräne entwickelt, sowie nach Möglichkeiten der Behandlung gesucht. Wichtige Forscher waren Emil Du Bois-Reymond (1860), Edward Liveing (1873) und Paul Julius Möbius (1894; Göbel, 2012; Pearce, 1986; Schobess & Steinberg, 2013).

Die Migränerforschung seit dem 20. Jahrhundert brachte wie in anderen Bereichen der Medizin durch fortschrittliche Forschungsmethoden deutlich schneller neue Ergebnisse hervor. Das Phänomen der Cortical Spreading Depression (CSD), eine kortikale Depolarisierungswelle, wurde entdeckt und seit den 80er Jahren im Zusammenhang mit der Migräneaura untersucht (für einen Überblick siehe Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). Untersuchungen zur Behandlung konzentrierten sich nach 1868 auf das Ergotamin (Koehler & Isler, 2002), das über Jahrzehnte hinweg als Goldstandard in der Migränetherapie angesehen wurde (Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). Die medikamentöse Prophylaxe begann 1959 mit dem Einsatz von Methysergid (Sicuteri, 1959). Sowohl in der Akut- als auch in der prophylaktischen Therapie wurden danach neue Behandlungsansätze gefunden, die im Kapitel 2.3 näher erläutert werden.

2.1.3 Symptomatik, Diagnostik und Verlauf der Migräne

Innerhalb der Diagnose *Migräne* werden mehrere Unterformen unterschieden. Wie sie kategorisiert werden, welche Merkmale sie aufweisen und welche Faktoren als migräneverstärkend oder –auslösend angesehen werden, wird im folgenden Abschnitt erläutert.

2.1.3.1 IHS-Klassifikation

Im Jahr 1988 stellte die International Headache Society (IHS) ihre erste Klassifikation der Kopfschmerzserkrankungen vor („Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain“, IHS, 1988). Im Jahr 2004 wurde dann die erste Revision veröffentlicht („The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition“, IHS, 2004). Verglichen mit der ersten Version gab es bezüglich der Migräne nur kleine Veränderungen, wie z.B. die Aufnahme der Diagnose *Wahrscheinliche Migräne*, für die alle Migräne-kriterien bis auf eines erfüllt sein müssen (ICHD-II-Codes 1.6.1 bis 1.6.3). Im Jahr 2013 folgte schließlich die dritte Version, die bislang nur als beta-Version verfügbar ist.

Die ICHD-II unterscheidet primäre und sekundäre Kopfschmerzen. Primäre Kopfschmerzen sind im Gegensatz zu sekundären Kopfschmerzen kein Symptom einer anderen Erkrankung, sondern selbst die Grunderkrankung (ICHD-II, 2004). Die drei häufigsten primären Kopfschmerzarten sind Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp sowie Clusterkopfschmerz (May & Diener, 2007).

Die beiden Hauptkategorien innerhalb der Migräneklassifikation bilden die Migräne ohne Aura (IHCD-II-Code 1.1) und die Migräne mit Aura (IHCD-II-Code 1.2), von denen die erste sich vor allem durch eine pulsierend-pochende Kopfschmerzqualität verbunden mit eventuell auftretenden Begleiterscheinungen auszeichnet. Bei der Migräne mit Aura tritt zusätzlich vor der Kopfschmerzphase eine Aura mit reversiblen neurologischen Symptomen auf, wie beispielsweise visuelle Phänomene oder Sprachstörungen (Göbel, 2012). Sie werden im Abschnitt 2.1.3.4 genauer beschrieben. Darüber hinaus gibt es eine Reihe weiterer möglicher Unterformen oder Komplikationen der Migräne (siehe A1 im Anhang), auf die nicht gesondert eingegangen werden soll.

2.1.3.2 Diagnostik

Stellt sich ein Patient seinem Arzt mit Kopfschmerzen vor, dient zunächst eine neurologische und körperliche Untersuchung dem Erkennen einer eventuell vorhandenen Grunderkrankung (z.B. Blutung, Tumor), deren Symptom die Schmerzen sein könnten. Sind hier alle Befunde unauffällig, spricht man von primären Kopfschmerzen. Die weitere Diagnostik stützt sich vor allem auf eine genaue Anamnese des Patienten und eine exakte Beschreibung seiner Symptome, um zwischen den einzelnen Kopfschmerzarten unterscheiden zu können. Wichtige diagnostische Fragen beziehen sich auf die Schmerzqualität, Lokalisation, Dauer, Häufigkeit und begleitende Symptome. Eine apparative Zusatzuntersuchung (Bildgebung) trotz unauffälligen neurologischen Befunds wird nur bei atypischen Kopfschmerzen und neurologischen Begleitsymptomen empfohlen. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind neu aufgetretene sowie in ihrer Qualität veränderte Kopfschmerzen (May & Diener, 2007).

2.1.3.3 Typische Symptome

Die bei weitem häufigste Migräneform ist die Migräne ohne Aura. Die IHS beschreibt die Migräne ohne Aura als Kopfschmerzkrankung, bei der es zu wiederkehrenden Kopfschmerzattacken mit einer Dauer von 4 bis 72 Stunden kommt. Der Schmerz wird als pulsierend-pochend beschrieben und tritt meist einseitig auf. Während einer Episode oder zwischen zwei Episoden kann die Kopfschmerzseite wechseln. Der Schmerz wird als mäßig bis stark beschrieben und intensiviert sich bei körperlicher Bewegung. Als Begleiterscheinungen können Übelkeit, Licht- bzw. Lärmempfindlichkeit oder Schwindel auftreten (Calhoun, Ford, Pruitt & Fisher, 2011; IHS, 2004).

Bei der Migräne mit Aura treten zusätzlich für einen begrenzten Zeitraum von 5-60 Minuten neurologische Symptome auf, wie z.B. visuelle Phänomene (Flimmerskotom) oder andere sensorische Störungen. Die Migräneaura wurde mit der sogenannten Spreading Depression in

Verbindung gebracht (siehe Kapitel 2.2.2). Auf die Auraphase folgt laut Diagnosekriterien der IHS in der Regel eine Kopfschmerzphase, die der Migräne ohne Aura ähnelt. Eine aktuelle Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass bei den meisten Patienten der Kopfschmerz bereits in der Auraphase beginnt (Hansen et al., 2013).

Ab einer Häufigkeit von mindestens 15 Migränetagen pro Monat über mindestens drei Monate hinweg spricht man gemäß ICHD-II von chronischer Migräne.

2.1.3.4 Verlauf einer Migräneattacke

Innerhalb der Migräneerkrankung unterscheidet man fünf Phasen, in denen die interiktale Phase, das Intervall zwischen zwei Migräneanfällen, enthalten ist.

Die erste Phase der eigentlichen Kopfschmerzattacke ist die Prodromalphase. Sie tritt nur bei ca. 30 % der Migräneanfälle auf und zeichnet sich durch mehr oder weniger allgemeine Änderungen des Befindens aus (Schürks & Diener, 2008). So berichten Patienten beispielsweise über erhöhte Gereiztheit, Müdigkeit, Konzentrationsprobleme, Heißhungerattacken oder Gähnen (Houtveen & Sorbi, 2013; Charles, 2013). Diese Phase ist für die Kopfschmerzbehandlung von besonderer Bedeutung, weil einerseits bestimmte Medikamente bei früher Gabe eine deutlich erhöhte Effektivität zeigen und andererseits ein noch gezielterer Einsatz nicht-medikamentöser Verfahren angestrebt wird (Schürks & Diener, 2008).

Vor der eigentlichen Kopfschmerzphase tritt bei ca. 20 bis 30 % der Patienten eine Aura, d.h. reversible neurologische Symptome auf (MacGregor, Rosenberg & Kurth, 2011). Laut ICHD bestehen diese Symptome typischerweise weniger als 60 Minuten. Die meisten Patienten erleben visuelle Auren. Sie können sich beispielsweise in unbeweglichen Blitzen, geometrischen Figuren oder Punkten, in sich bewegenden Objekten (z.B. sich ausbreitende Zickzack-Linien, die das sogenannte „Flimmerskotom“ formen), in Sehfeldausfällen oder sogar vollständiger reversibler Erblindung bemerkbar machen (Schürks & Diener, 2008). Seltener Aurasymptome sind sensorische, auditorische, gustatorische, olfaktorische oder motorische Phänomene, Schwindel oder Sprachstörungen (Eikermann-Haerter, Negro & Ayata, 2013; Göbel, 2012). Das neuronale Korrelat der Migräneaura ist nach aktuellem Kenntnisstand die „Cortical Spreading Depression“ (CSD), eine sich mit 3-4 mm pro Minute wellenförmig ausbreitende Depolarisation kortikaler Neuronen und Gliazellen. Die Folge der Depolarisation ist eine Aktivierungshemmung der betreffenden Neurone (Eikermann-Haerter et al., 2013), die eine reduzierte Informationsverarbeitung von bis zu einer Stunde zur Folge hat (Theriot, Toga, Prakash, Ju & Brennan, 2012).

Die Kopfschmerzphase ist durch den mittelstarken bis starken meist einseitig auftretenden Kopfschmerz geprägt, der von pulsierend-pochender Schmerzqualität ist und sich durch kör-

perliche Aktivität verstärkt. Sowohl das Kriterium der Einseitigkeit als auch das der besonderen Schmerzqualität muss nicht für alle Patienten zutreffen und kann zwischen den Attacken oder auch innerhalb einer Kopfschmerzepisode wechseln (Göbel, 2012). Unbehandelt halten die Beschwerden zwischen 4 und 72 Stunden an und können von einer Reihe möglicher Symptome begleitet werden, von denen die häufigsten Übelkeit und Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit sind. Darüber hinaus wird noch eine Vielzahl anderer, seltener auftretender Begleitsymptome beschrieben (für einen Überblick siehe Göbel, 2012).

In der letzten Phase, der Rückbildungsphase, sind die Migräneschmerzen überwunden. Bei den meisten Patienten treten allerdings andere Symptome auf, wie z.B. Müdigkeit, Schwäche oder Stimmungsschwankungen. Es ist allerdings nicht eindeutig geklärt, ob diese Beschwerden wirklich erst nach dem Kopfschmerz beginnen oder auf Grund der starken Beeinträchtigung unter den Schmerzen nur nicht bemerkt wurden (Charles, 2013).

Nach dieser letzten Phase folgt das interiktale Intervall, die Zeit zwischen zwei Migräneattacken. Diese Phase als „beschwerdefreie“ oder „symptomfreie“ Zeit zu bezeichnen (Schürks & Diener, 2008) ist jedoch nicht richtig, denn wie Steiner und Kollegen (2014) feststellten, geben Betroffene auch in dieser Zeit Beschwerden an (Angst vor der nächsten Attacke, Vermeidungsverhalten um Kopfschmerzen zu verhindern, andere kopfschmerzbezogene Symptome). In der interiktalen Phase wurden in zahlreichen Untersuchungen bei Migränapatienten elektrophysiologische Veränderungen im Vergleich zu Gesunden gefunden. Auf diesen Punkt wird im Kapitel 2.2.3 eingegangen. Die folgende Tabelle gibt noch einmal überblicksartig die verschiedenen Phasen wieder.

Tabelle 1

Phasen einer Migräneattacke mit Angabe der Dauer und der auftretenden Symptome.

Phase	Dauer	Symptome
Prodromalphase	4-48 Stunden	erregende Symptome (z.B. Antriebssteigerung, Rastlosigkeit) hemmende Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nacken- und Schulterschmerzen) vegetative Symptome (z.B. Heißhunger, Frieren, Schwitzen)
Auraphase	5-60 Minuten	reversible neurologische Symptome (z.B. Sehstörungen, Sprachstörungen, Sprechstörungen, Missempfindungen, Lähmungen)
Kopfschmerzphase	4-72 Stunden	mittelgradiger bis starker pulsierend-pochender Schmerz Begleitsymptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen Photo-, Phonophobie)
Rückbildungsphase	4-48 Stunden	Abnahme der Symptome vorangegangener Phasen Erschöpfung, Herabgestimmtheit
Interiktale Phase	unterschiedlich	psychische Symptome (Kopfschmerzangst, Vermeidungsverhalten) elektrophysiologische Veränderungen

2.1.3.5 Risiko- und Triggerfaktoren

Zum Abschätzen des individuellen Migränerisikos dienen Risikofaktoren und Migränetrigger. Als *Risikofaktoren* bezeichnet man Gegebenheiten, die das Auftreten einer Migräneerkrankung insgesamt wahrscheinlicher werden lassen oder aber ihren Verlauf beeinflussen (Albers, Ziebarth & Kries, 2014). Hierzu zählt man eine genetische Vorbelastung (Gasparini et al., 2013) oder weibliches Geschlecht. Chronische psychiatrische Erkrankungen gelten als Risikofaktor für eine Chronifizierung der Migräneerkrankung (Buse et al., 2013). In einer aktuellen Untersuchung wurde ein Zusammenhang mit dem Rauchen gefunden, dieser scheint aber dosisabhängig zu sein (Albers et al., 2014).

Unter der Bezeichnung *Triggerfaktoren* versteht man Auslöser für einen einzelnen Migräneanfall. Göbel (2012) fasst sie in folgende Kategorien zusammen: Stress, Veränderungen des zirkadianen Rhythmus, Emotionen, hormonelle und metabolische Veränderungen, Auslassen

von Mahlzeiten sowie Erschöpfung (Seite 152 f). Insgesamt zeigt sich, dass Migränepatienten empfindlich auf Veränderungen reagieren, weshalb ihnen ein ausgeglichener Lebensstil angeraten wird. Eine komplette Vermeidung der bekannten Triggerfaktoren wird inzwischen nicht mehr empfohlen, sondern vielmehr eine kontrollierte Exposition mit dem Ziel einer schrittweisen Gewöhnung an die Auslöser (Kropp, Klinger & Dresler, 2015; Martin, 2010).

Trigger- und Risikofaktoren helfen bei der Beschreibung des Verlaufs einer Migräneerkrankung. Sie können aber nicht erklären, weshalb ein Patient an Migräne erkrankt. Das folgende Kapitel gibt einen Einblick in bislang bekannte Mechanismen der Pathophysiologie der Migräne.

2.2 Pathophysiologie der Migräne

Trotz intensiver Bemühungen seit Beginn der Migränerforschung ist es bislang nicht gelungen die genauen Ursachen der Migräneerkrankung sowie alle Mechanismen einer einzelnen Migräneattacke abschließend zu klären. Viele Forscher sind sich einig, dass die sogenannte neurogene Entzündung, verbunden mit Sensitivierungsprozessen im peripheren und zentralen Nervensystem eine zentrale Rolle spielt. Als neuronales Korrelat der Migräneaura wird die Cortical Spreading Depression (CSD) angesehen. Einige Autoren vertreten die Auffassung, dass sie der Ursprung jeder Migräneattacke ist und den Anstoß zu einer Kaskade von Abläufen im Gehirn gibt. Zur Pathophysiologie der Migräneerkrankung zählen jedoch nicht nur Abläufe im Migräneanfall, sondern auch elektrophysiologische Auffälligkeiten im interiktalen Intervall, die als Zeichen kortikaler Dysbalance angesehen werden.

Diese drei Bereiche sollen in den folgenden Abschnitten genauer beleuchtet und im letzten Teil dieses Kapitels in den Zusammenhang mit Stress als einer wichtigen psychologischen migräneassoziierten Variablen gesetzt werden.

2.2.1 Neurogene Entzündung

Als Ursprung des Migräneschmerzes werden Blutgefäße der Meningen angesehen, insbesondere die der Dura mater und der Pia mater. Die Hirnhäute werden durch Nervenendigungen des Nervus Trigeminus innerviert, die Weiterleitung nozizeptiver Reize erfolgt über langsame C-Fasern und schnelle A δ -Fasern (Edvinsson, 2011; Levy & Strassman, 2002). Die Abbildung 1 stellt schematisch die Strukturen des trigeminovaskulären Systems dar, die am Migränekopfschmerz beteiligt sind.

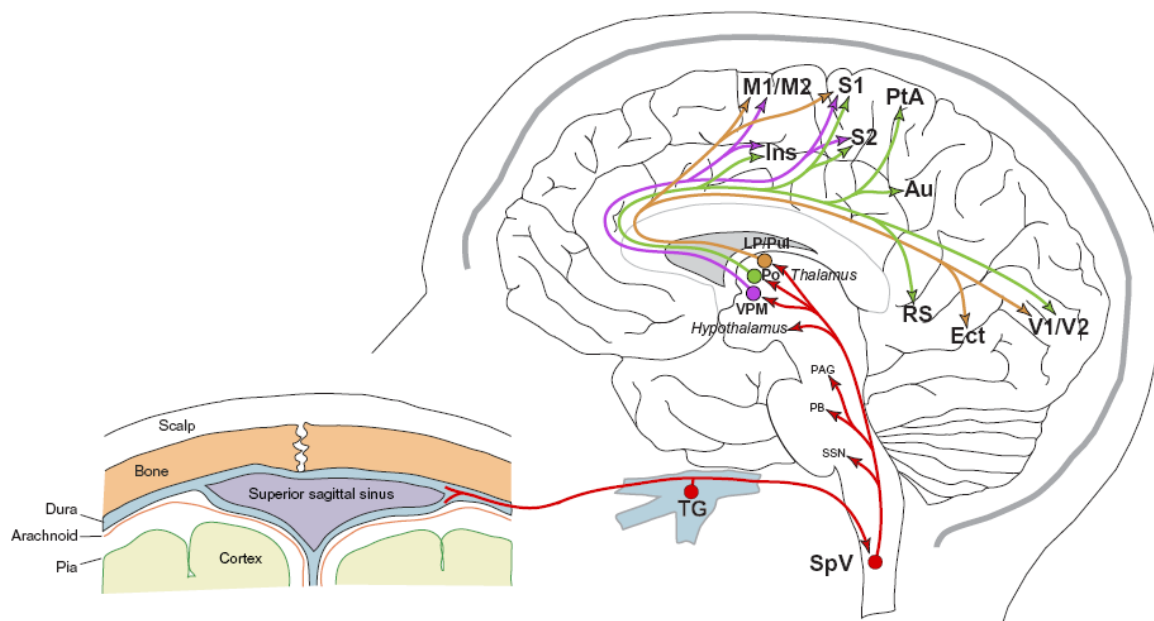


Abbildung 1. Illustration der am Migränekopfschmerz beteiligten Hirnstrukturen (Nosedá & Burstein, 2013, S. 45). TG: Ganglion trigeminale, SpV: nucleus spinalis nervi trigemini, SSN: nucleus salivatorius superior, PB: parabrachialer Komplex, PAG: Periaquäduktales Grau, VPM: nucleus ventralis posteromedialis, Po: nucleus posterior, LP: nucleus lateralis posterior, Pul: Pulvinar, M1: primärer motorischer Kortex, M2: sekundärer motorischer Kortex, Ins: insula, S1: primärer somatosensorischer Kortex, S2: sekundärer somatosensorischer Kortex, PtA: parietaler Assoziationskortex, Au: auditorischer Kortex, RS: retrosplenialer Kortex, Ect: ectorhinaler Kortex, V1: primärer visueller Kortex, V2: sekundärer visueller Kortex.

Die am Migränekopfschmerz beteiligten Strukturen bilden ein komplexes System mit Beteiligung unterschiedlicher kortikaler und subkortikaler Areale. Sensorische Informationen der Dura und Pia mater werden über das trigeminale Ganglion zum Hirnstamm und danach zum Thalamus geleitet, von wo aus in unterschiedliche kortikale Areale projiziert wird (Nosedá & Burstein, 2013; Pietrobon & Moskowitz, 2013).

Man geht davon aus, dass der Ursprung der neurogenen Entzündung eine Überaktivität des trigeminalen Systems ist (Goadsby, 2012; Moskowitz, 1990). Über noch nicht geklärte Mechanismen kommt es zu einer Aktivierung pialer Nozizeptoren, in deren Folge Neuropeptide, die im trigeminalen Ganglion synthetisiert werden (Substanz P, CGRP, Neurokinin A) freigesetzt werden. Dadurch wird eine neurogene Entzündung ausgelöst, die mit einer Vasodilatation, Plasmaextravasation sowie einer Degranulation von Mastzellen einhergeht und zu einer dauerhaften Aktivierung duraler Nozizeptoren führt. Die Folge ist eine periphere Sensitivierung (Nosedá & Burstein, 2013; Pietrobon & Moskowitz, 2013; Speck & Maihöfner, 2013). Diese Daueraktivierung wird wiederum über trigeminale Pfade an verschiedene Areale im Hirnstamm (z.B. spinale Trigeminuswurzel) und im Vorderhirn weitergeleitet, wodurch es zu

einer zentralen Sensitivierung kommt (Pietrobon & Moskowitz, 2013; Strassman, Raymond, & Burstein, 1996).

Die periphere Sensitivierung erklärt die typische, pulsierend-pochende Schmerzqualität der Migräne: das eigentlich nicht wahrnehmbare Pulsieren des Blutes in den Gefäßen wird nun als schmerzhaft erlebt (Strassman et al., 1996). Die zentrale Sensitivierung wiederum ist für Begleitsymptome wie Muskelspannung oder eine Allodynie im Gesichtsbereich verantwortlich (Burstein et al., 2004).

Unklar ist bislang, wodurch genau die Überaktivität des trigeminalen Systems zustande kommt. Es werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert, unter anderem die Cortical Spreading Depression, die als Auslöser der oben beschriebenen Kaskade in Frage kommt. Sie wird im folgenden Abschnitt erklärt.

2.2.2 Cortical Spreading Depression

Ca. 20 bis 30 % aller Migränapatienten leiden vor der eigentlichen Kopfschmerzphase unter einer Aura. Inzwischen herrscht Konsens darüber, dass das neuronale Korrelat der visuellen Aurasymptomatik die Cortical Spreading Depression (CSP) ist (Hadjikhani et al., 2001; Lauritzen, 1994; Leao, 1944; Olesen, Larsen & Lauritzen, 1981; Pietrobon & Moskowitz, 2013).

Die Entdeckung der CSD wird dem brasilianischen Biologen Aristides Leão zugeschrieben (Leao, 1944), der anhand von Untersuchungen am Kortex von Kaninchen eine sich ausbreitende Unterdrückung von EEG-Aktivität auslösen und beobachten konnte. Lange Zeit war die CSD nur im Tierexperiment feststellbar; erst vor wenigen Jahren gelang endgültig der Nachweis beim Menschen (Bowyer, Aurora, Moran, Tepley & Welch, 2001).

Heute versteht man unter der CSD eine massive Depolarisation von Nerven- und Gliazellen, gefolgt von einer 15-30-minütigen Unterdrückung („depression“) der Zellaktivität (Smith, Bradley, James & Huang, 2006; Somjen, 2001), die sich wellenförmig über den Kortex ausbreitet (Pietrobon & Moskowitz, 2014). Zugleich tritt ein zunächst erhöhter und schließlich verminderter Blutfluss auf (Bhaskar, Saeidi, Borhani & Amiri, 2013), der sich, ähnlich wie die CSD, mit einer Geschwindigkeit von $3,5 \pm 1,1$ mm/min ausbreitet (Charles & Brennan, 2010; Goadsby, Charbit, Andreou, Akerman & Holland, 2009; Hadjikhani et al., 2001).

Bei der Migräne mit Aura geht man davon aus, dass die CSD ihren Ursprung im Okzipitalkortex hat (Bhaskar et al., 2013). Sie wird durch eine Verschiebung von Ionen ausgelöst. K^+ -Ionen sind in der Lage, eine CSD sowohl auszulösen als auch weiterzuleiten. Eine deutliche Erhöhung der K^+ -Konzentration über die kritische Schwelle (Somjen, 2001) führt zu einem Einstrom von Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} und Wasser in die Zelle (Pietrobon & Moskowitz, 2013; Richter

& Lehmenkühler, 2008). Wiederum strömt K^+ aus der Zelle heraus und führt somit erneut zu einer Erhöhung der K^+ -Konzentration, wodurch dieser Prozess weitergeleitet wird. Folge der Depolarisierung ist eine Unterdrückung der Aktivität der Nervenzellen, welche erst nach der folgenden Repolarisierung normalisiert wird. Hierfür werden unter ATP-Verbrauch die entsprechenden Ionen zurück in die Zelle bzw. aus der Zelle heraus gepumpt (Pietrobon & Moskowitz, 2014).

Bei der Migräne mit Aura halten es viele Autoren inzwischen für möglich, dass die CSD Auslöser eines Migräneanfalls ist (Bolay et al., 2002; Gursoy-Ozdemir et al., 2004; Moskowitz, Nozaki & Kraig, 1993; Pietrobon & Moskowitz, 2013; Zhang et al., 2011; Zhang et al., 2010). Die Annahme ist, dass durch die CSD eine Reihe von Substanzen freigesetzt wird (z.B. H^+ und Serotonin sowie weitere Neurotransmitter), die wiederum periphere Nozizeptoren aktivieren. Die Freisetzung von Neuropeptiden wird initiiert und es kommt zu einer neurogenen Entzündung. Dies führt zu einer Aktivierung und Sensitivierung duraler Nozizeptoren, wodurch schließlich das trigeminovaskuläre System aktiviert wird (Pietrobon & Moskowitz, 2013).

Nach diesen Überlegungen stellt sich die Frage, ob die CSD auch den Kopfschmerz bei der sehr viel häufiger auftretenden Migräne ohne Aura triggern kann oder ob hier ein gänzlich anderer Mechanismus zu Grunde liegt. Auch bei der Migräne ohne Aura nimmt man eine neurogene Entzündung als zentralen Prozess an, deren Auslösung allerdings unklar ist. Eine Möglichkeit besteht darin, dass die CSD bei Migränepatienten, die keine Aura haben, in „stummen“ (Speck & Maihöfner, 2013) Arealen stattfindet. In diesen Arealen würde die CSD keine wahrnehmbaren Symptome bzw. unspezifische Symptome produzieren (Ayata, 2010; Granziera, DaSilva, Snyder, Tuch & Hadjikhani, 2006). Einigkeit herrscht in diesem Punkt jedoch bei weitem nicht (Charles, 2010).

Auch die Mechanismen für das Auslösen einer CSD sind nicht hinreichend bekannt. Der Hirnstamm wird als Ursprung der Depolarisation angesehen (Bahra, Matharu, Buchel, Frackowiak & Goadsby, 2001; Bussone, 2004), allerdings steht nicht fest, warum einige Menschen zu der Ausbildung einer CSD neigen und andere nicht (Pietrobon & Moskowitz, 2014). Als wahrscheinlich ursächlich für eine solche Anfälligkeit gelten genetische Faktoren (Ayata, 2010; Pietrobon, 2007). Diese Überlegung geht mit der Annahme einer veränderten kortikalen Erregbarkeit einher, die vermutlich ebenfalls genetisch bedingt ist (Lafreniere et al., 2010).

Die veränderte kortikale Erregbarkeit bei Migränepatienten ist gut untersucht und ihre Interpretation wird vielfach diskutiert. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über Befunde und Annahmen.

2.2.3 Interiktale elektrophysiologische Befunde

Ein weiteres Puzzleteil der Migränepathophysiologie lässt sich anhand elektrophysiologischer Befunde zeigen. Dabei zeichnen sich die Methoden der Elektrophysiologie durch verschiedene Vorteile aus. So sind die daraus entstehenden Daten in hohem Maße objektiv (Treede, 2013) und durch die non-invasive Untersuchung am wachen Menschen sehr gut geeignet, Unterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten zu ermitteln (Magis et al., 2013; Schoenen et al., 2003). Die hohe zeitliche Auflösung ermöglicht eine genaue Zuordnung der kortikalen Reaktion zur Stimulation und lässt daher eine Beobachtung in Echtzeit zu (Schwake, 2011).

Evozierte Potenziale entstehen durch Ableitung der Hirnströme bei wiederholter Darbietung desselben Reizes. Durch Mittelung mehrerer Durchgänge wird ein verbessertes Verhältnis vom Signal zum Grundrauschen erreicht, sodass sich ein für die entsprechende Sinnesmodalität typischer Amplitudenverlauf zeigt.

Seit den 1980er Jahren wird mit Hilfe evozierter Potenziale intensiv erforscht, inwieweit sich Migränpatienten von Gesunden unterscheiden. Die folgenden Abschnitte geben nach einer Einführung in die Messmethodik der ereigniskorrelierten Potenziale zunächst einen Überblick über allgemeine Befunde in der Migräneforschung und stellen dann ein kognitives Potenzial, die sogenannte „Contingent Negative Variation“ (CNV) und ihre Veränderungen innerhalb der Migräneerkrankung vor.

2.2.3.1 Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) als elektrophysiologische Messmethodik

Ereigniskorrelierte Potenziale sind Messverfahren aus der Neurophysiologie, die die Untersuchung elektrischer Reaktionen des Gehirns auf äußerlich dargebotene Stimuli ermöglichen. Durch die Verarbeitung der Reize entstehen Spannungsveränderungen im Gehirn, die mittels Elektroden erfasst werden können (Rüsseler & Münte, 2005). Sie spiegeln die Aktivität von Zellverbänden als Reaktion auf ein sensorisches, psychisches oder motorisches Ereignis wider (Birbaumer & Schmidt, 2010). Die Amplituden evozierter Potenziale sind jeweils sehr klein, weshalb man eine Reihe identischer stimulusbezogener Reaktionen mittelt, um das Signal vom Grundrauschen unterscheiden zu können (Berlit, 2014; Birbaumer & Schmidt, 2010; Rüsseler & Münte, 2005). Grundannahme ist dabei, dass EKPs zu einer systematischen Variation im EEG führen, während die Hintergrundaktivität unsystematisch ist. Durch die Mittelung werden die EKP-Signale immer deutlicher, während das Rauschen reduziert wird. Für die klinische Diagnostik sind insbesondere visuell evozierte Potenziale (VEP), akustisch evozierte Potentiale (AEP) sowie somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) von Bedeutung. Für wissenschaftliche Fragestellungen kommen kognitive Potenziale wie beispielsweise die

P300, die „Mismatch Negativity“ (MMN), die „error-related Negativity“ (ERN) oder die „Contingent negative Variation“ (CNV) hinzu (Hacke, 2010; Rüsseler & Münte, 2005).

Es lassen sich verschiedene typische Spannungsveränderungen unterscheiden, die in ähnlicher Weise immer wieder auf einen gleichartigen Stimulus folgen, sie werden in exogene und endogene Komponenten unterteilt. Unter exogenen Komponenten versteht man jene Merkmale des Potentials, die von den Eigenschaften des Stimulus abhängen. Die endogenen Komponenten hingegen werden von psychischen oder aufgabenspezifischen Vorgängen beeinflusst; sie spiegeln also komplexere Prozesse wider (Birbaumer & Schmidt, 2010). Die folgende Abbildung stellt ein akustisch evoziertes Potenzial schematisch dar.

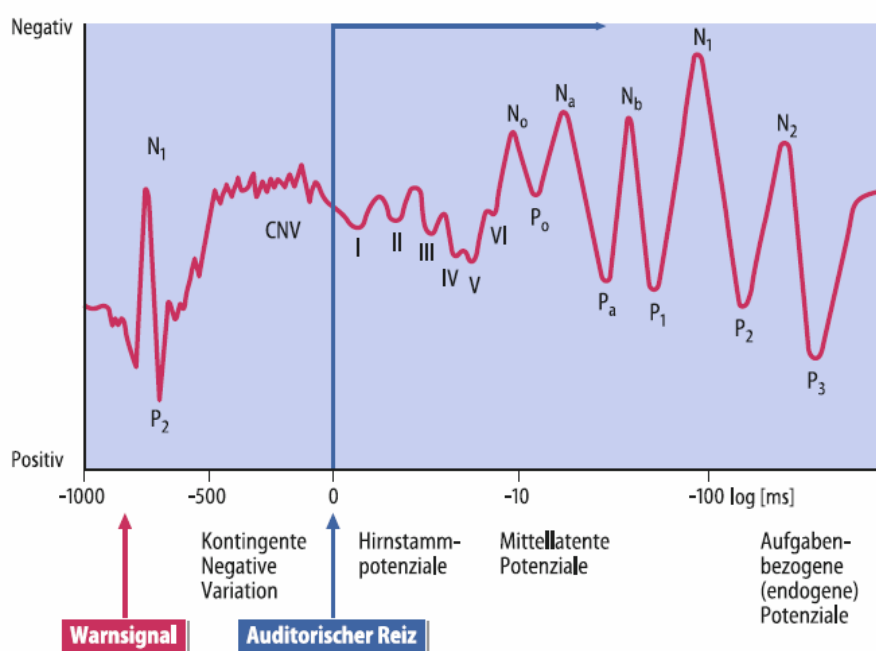


Abbildung 2. Schematische Darstellung eines akustisch evozierten Potenzials (AEP) mit Warnreiz (Birbaumer & Schmidt, 2010, S. 480).

Bis ca. 300 ms findet die Verarbeitung des wahrgenommenen Reizes unbewusst statt (Birbaumer & Schmidt, 2010). Wichtige Kennwerte ereigniskorrelierter Potenziale sind die Amplitude und die Latenz. Die Abbildung 3 stellt sie schematisch dar.

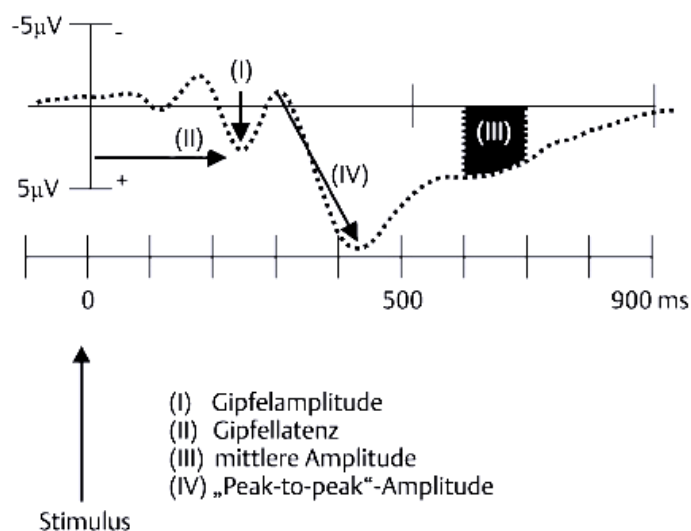


Abbildung 3. Ausgewählte EKP-Komponenten zur statistischen Datenanalyse (Rüsseler & Münte, 2005, S. 82).

Grundsätzlich lässt sich die Amplitude evozierter Potenziale vor allem im Vergleich zu einer Kontrollgruppe interpretieren, sodass Aussagen darüber gemacht werden, ob eine Amplitude als pathologisch anzusehen ist (Buchner & Milnik, 2005). Bezogen auf eine bestimmte Sinnesmodalität sind jedoch auch spezifischere Interpretationen möglich. Ein weiterer wichtiger Kennwert bei der Interpretation von EKPs ist die Habituation. Unter Habituation versteht man die einfachste Form des Lernens, die auftritt, wenn ein wiederholt vorkommender Reiz als unbedenklich eingestuft wird (Kandel, 2000). Nimmt der Organismus einen unbekannten Stimulus wahr, erfolgt zunächst eine Orientierungsreaktion, die eine Reihe körperlicher Reaktionen zur Folge hat, wie zum Beispiel die Unterbrechung einer Bewegung, den Anstieg der Herzrate, die Erhöhung des Muskeltonus, aber auch elektrophysiologische Veränderungen wie beispielsweise die EKPs (Birbaumer, Elbert, Canavan & Rockstroh, 1990; Birbaumer & Schmidt, 2011). Damit bereitet sich der Organismus auf eine eventuell notwendige schnelle Reaktion vor. Tritt der Reiz wiederholt ohne Bedrohung auf, lernt der Organismus ihn zu ignorieren (Kandel, 2000) und die entsprechende Reaktion nimmt ab. Auf elektrophysiologischer Ebene zeigt sich die Habituation in einer Abnahme der Amplitudenhöhe evozierter Potenziale (Schoenen et al., 2003). Man geht davon aus, dass diese einfache Form des Lernens den Kortex vor Überlastung schützt (Coppola, Pierelli & Schoenen, 2007; Groves & Thompson 1970).

Eine Besonderheit unter den EKPs stellen die langsamen Potenziale (LP) dar. Sie werden mittels Gleichspannungsverstärker erfasst und zeigen langsame Veränderungen der Hirnspannung unter 1 Hz. Sie sind psychologisch von besonderem Interesse, da sie komplexere Prozesse der Handlungsplanung widerspiegeln. Hier sind die einzelnen Komponenten jeweils auf

die Aktivität mehrerer Hirnregionen zurückzuführen (Birbaumer et al., 1990; Birbaumer & Schmidt, 2010; Rosler, Heil & Roder, 1997).

2.2.3.2 EKPs in der Migräneforschung

Seit den 1970er Jahren wird mit Hilfe evozierter Potenziale überprüft, inwieweit sich Migränapatienten von Gesunden hinsichtlich ihrer kortikalen Informationsverarbeitung unterscheiden. Die zahlreichen Studien wurden in mehreren Reviews sehr übersichtlich dargestellt (Ambrosini & Schoenen, 2003; Coppola, Di Lorenzo, Schoenen & Pierelli, 2013; Schoenen, 2006; Schoenen et al., 2003). Die Sichtung der umfangreichen Literatur zu EKPs bei Migränapatienten ergibt als wichtigste Befunde eine Erhöhung von EKP-Amplituden sowie eine reduzierte oder fehlende Habituation verglichen mit Gesunden im interiktalen Intervall. In beiden Parametern unterscheiden sich Migränapatienten somit deutlich von Gesunden. Die gefundenen Veränderungen treten im anfallsfreien Intervall auf, während man kurz vor und im Migräneanfall eine Normalisierung zeigen konnte (Ambrosini & Schoenen, 2003; Schoenen, 2006; Schoenen et al., 2003). Befunde zu erhöhten Amplituden sowie zu einer reduzierten Habituation konnten in allen Sinnesmodalitäten gezeigt werden.

Diese Ergebnisse führten zu einer Debatte über das kortikale Erregungsniveau bei Migränapatienten. Erhöhte Amplituden sprechen auf den ersten Blick für eine Hyperexzitabilität. Damit ist gemeint, dass der Kortex entweder auf unterschwellige Stimuli reagiert oder aber auf überschwellige Reize übermäßig stark reagiert. Die erhöhten Amplituden und die fehlende Habituation werden hierbei als eine solche verstärkte Reaktion angesehen, was als Zeichen für ein generell erhöhtes Präaktivierungsniveau gewertet wird (Aurora & Wilkinson, 2007; Stankewitz & May, 2008; Demarquay, Caclin, Brudon, Fischer & Morlet, 2011; Welch, 2003).

Gegen diese Interpretation spricht vor allem die Tatsache, dass die Amplituden evozierter Potenziale bei Migränapatienten im Vergleich zu Gesunden nur dann erhöht sind, wenn viele Durchgänge ausgewertet werden; nicht aber, wenn es nur wenige Durchgänge sind oder gar die initiale Amplitude verglichen wird (Afra, Cecchini, De Pasqua, Albert & Schoenen, 1998; Ambrosini, Rossi, De Pasqua, Pierelli & Schoenen, 2003; Ozkul & Uckardes, 2002; Schoenen, Wang, Albert & Delwaide, 1995). Dies lässt den Schluss zu, dass die Erhöhung der gemittelten Amplituden ausschließlich auf Grund der fehlenden Habituation zustande kommen könnte. Die fehlende Habituation wird entsprechend dieser Sichtweise durch die sogenannte „Ceiling Theorie“ (Knott & Irwin, 1973; Schoenen, 1996) erklärt. Sie besagt, dass der sensorische Kortex bei der Verarbeitung wiederholt dargebotener Reize automatisch eine Obergrenze („ceiling“) in seiner Aktivität erreicht. Sobald sie erreicht ist, kommt es zur Initi-

ierung von Habituationsprozessen. Vor dem Hintergrund dieser Theorie besitzen Gesunde ein normales Präaktivierungslevel, während dies bei Migränepatienten erniedrigt ist. Werden Migränepatienten wiederholt dieselben Stimuli dargeboten, dauert es mithin länger, bis die Obergrenze erreicht ist und Habituation auftritt.

Die beschriebenen migränetypischen elektrophysiologischen Reaktionen beziehen sich auf den interiktalen Zeitraum. Im Verlauf der einzelnen Migränephase (siehe Kapitel 2.1.3.4) finden jedoch gravierende Veränderungen statt. So konnten viele Untersuchungen zeigen, dass die erhöhten Amplituden und das Habitationsdefizit kurz (12 bis 24 Stunden) vor dem Migräneanfall ihr Maximum erreichen und sich im Migräneanfall normalisieren (beispielhaft: Judit, Sandor & Schoenen, 2000; Kropp & Gerber, 1998; Sand & Vingen, 2000; Siniatchkin, Kropp, Gerber & Stephani, 2000). Der kommende Migräneanfall zeigt sich elektrophysiologisch also während der Prodromalphase und damit deutlich vor Beginn der Kopfschmerzen. Bei regelmäßiger Beobachtung dieser Veränderungen lässt sich sogar der nächste Migräneanfall mit einer Wahrscheinlichkeit von über 77 % vorhersagen (Kropp & Gerber, 2005).

Die Mechanismen der fehlenden Habituation werden bislang nicht genau verstanden. Insbesondere Studien zu schnellen EEG-Oszillationen (z.B. Gamma-Band) lassen aber eine „thalamo-kortikale Dysrhythmie“ bei Migränepatienten vermuten, die zu einem geringeren Präaktivierungsniveau führt (Coppola, Ambrosini et al., 2007; Coppola et al., 2013; Magis et al., 2013).

2.2.3.3 Die „Contingente Negative Variation“ – Einleitung und Interpretation

Zu den oben beschriebenen langsamen Potenzialen zählt die sogenannte „Contingente Negative Variation“ (CNV). Sie wurde 1964 von Walter und Kollegen entdeckt (Walter, Cooper, Aldridge, McCallum & Winter, 1964). Die CNV entsteht bei der Verarbeitung zweier zueinander kontingenter (aufeinander bezogener) Reize und zeigt sich als eine andauernde Negativierung im EEG. Der erste Reiz ist ein Warnstimulus (S1). Er kündigt der Testperson den zeitnah folgenden imperativen Reiz (S2) an, auf den sie mit einem vorher festgelegten Verhalten reagieren soll, meist mit einer motorischen Reaktion. Durch die Kontingenz beider Reize ist es der Testperson möglich sich nach der Wahrnehmung von S1 auf die Verarbeitung von S2 vorzubereiten. Der Abstand zwischen beiden Reizen beträgt mindestens 500ms (Birbaumer et al., 1990), meist jedoch eine Sekunde in älteren Studien bzw. drei Sekunden und mehr in neueren Untersuchungen (siehe nächstes Kapitel). Wird zwischen S1 und S2 (Interstimulusintervall; ISI) ein Abstand von mit mindestens drei Sekunden gewählt, so wird eine biphasische Aktivität erfasst (Birbaumer et al., 1990) und es können neben der Gesamt-CNV

(overall CNV, oCNV) eine frühe Komponente (initial CNV; iCNV) und eine späte Komponente (terminal CNV; tCNV) unterschieden werden. Für die Ermittlung der Gesamt-CNV berechnet man die mittlere Amplitude zwischen S1 und S2. Die frühe Komponente berechnet sich aus dem individuellen Zeitfenster von 100 ms vor und 100 ms nach dem jeweiligen Amplitudenmaximum zwischen 550 und 750 ms nach Einsetzen von S1. Für die späte Komponente wird die Amplitude in den 200 ms vor Einsetzen von S2 gemittelt (Böcker, Timsit-Berthier, Schoenen & Brunia, 1990). In der Abbildung 4 werden eine idealisierte CNV sowie ihre einzelnen Komponenten veranschaulicht.

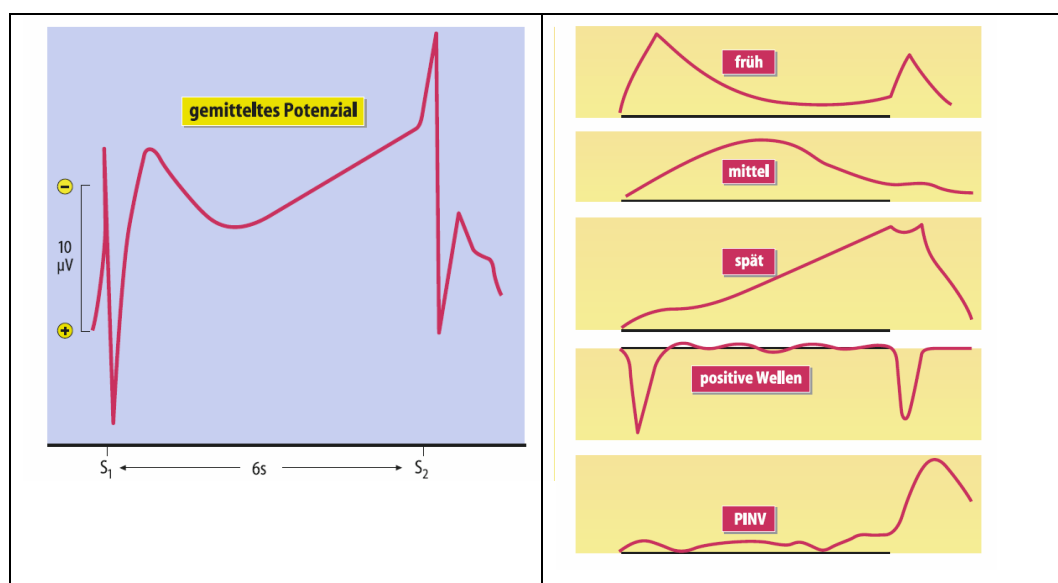


Abbildung 4. Idealtypische Darstellung einer CNV und ihrer Komponenten (Birbaumer & Schmidt, 2010, S. 481).

Zwischen Warnreiz und imperativem Reiz liegen in dieser schematischen Darstellung sechs Sekunden. Nach Einsetzen von S1 erkennt man als erste bewusste EKP-Komponente eine Positivierung bei ca. 300 ms, die P300. Danach folgen zunächst eine Negativierung, die in einen frühen Peak im Bereich zwischen 550 und 750 ms nach S1 mündet, und schließlich ein weiterer negativer Peak kurz vor Beginn von S2. Nach Einsetzen von S2 wird eine etwas schwächere Negativierung deutlich, die sogenannte Post-imperative Negativierung (PINV; Birbaumer & Schmidt, 2010).

Bereits William Walter befasste sich mit der psychologischen Bedeutung der CNV und ging davon aus, dass die Amplitudenhöhe die Erwartung der Testperson widerspiegelt (Walter et al., 1964). Die erste modellhafte Beschreibung der psychologischen Interpretation der CNV stammt von Tecce (1972). Von ihm und seiner Arbeitsgruppe wurde ein Zwei-Prozess-Modell der CNV erstellt, welches besagt, dass die CNV proportional abhängig von der Aufmerksam-

keit ist und einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang mit dem Erregungsniveau aufweist (s. Abb. 5).

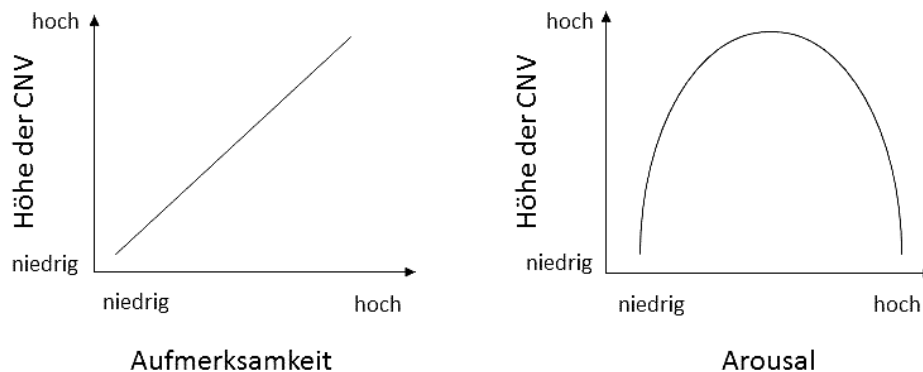


Abbildung 5. Zwei-Prozess-Modell der CNV nach Tecce (1972, S. 100).

Neben Aufmerksamkeits- und Erwartungsprozessen wurde die Gesamt-CNV mit Motivation, mentaler Vorbereitung und emotionalem Gehalt des Stimulus in Verbindung gebracht (Elbert, 1993; McCallum, 1988; Rizzo et al., 1978; Rockstroh, Elbert, Birbaumer & Lutzenberger, 1982; Tecce, 1985; Tecce & Scheff, 1969). Die frühe Komponente der CNV spiegelt eine allgemeine Orientierung der Testperson wider, weshalb sie auch als Orientierungswelle bezeichnet wird (Brunia & Damen, 1988; Loveless & Sanford, 1974; Rohrbaugh & Gaillard, 1983). Zudem repräsentiert sie eine frühe motorische Vorbereitung (Bender, Resch, Weisbrod & Oelkers-Ax, 2004). Sie wird noradrenerg vermittelt (Böcker et al., 1990; Pribram & McGuinness, 1975). Die iCNV-Amplitude wird von der subjektiven Bedeutsamkeit, der Stimulusintensität, der Aufmerksamkeit und der Komplexität von S2 beeinflusst (Birbaumer et al., 1990; Kropp, Kiewitt, Göbel, Vetter & Gerber, 2000).

Die späte Komponente wird im Zusammenhang mit der Handlungsvorbereitung gesehen; sie soll die Erwartung des imperativen Reizes und der damit verbundenen Aufgabe widerspiegeln. Sie ist damit dem Bereitschaftspotenzial ähnlich (Rohrbaugh & Gaillard, 1983), unterscheidet sich jedoch dahingehend, dass es sich bei der tCNV nicht um eine reine Vorbereitung auf die motorische Reaktion handelt, sondern um eine allgemeine Antizipation oder Erwartung der anstehenden Reaktion (Birbaumer et al., 1990; Chao, Meyerhoff, Cardenas, Rothlind & Weiner, 2003; van Boxtel & Brunia, 1994). Die tCNV wird dopaminerg vermittelt (Pribram & McGuinness, 1975).

2.2.3.4 CNV bei Migräne

In den 1980er Jahren wurden die ersten Untersuchungen zur CNV bei Migräne von der Forschungsgruppe um Jean Schoenen durchgeführt (Maertens de Noordhout, Timsit-Berthier, Timsit & Schoenen, 1986; Schoenen, Maertens, Timsit-Berthier & Timsit, 1985; Schoenen, Timsit-Berthier & Timsit, 1985). Es zeigte sich bei Patienten mit einer Migräneerkrankung eine Erhöhung der CNV-Amplituden und eine reduzierte Habituation im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp sowie ein Zusammenhang dieser CNV-Parameter mit katecholaminergen Levels. Diese Befunde stellten sich in späteren Studien als außerordentlich robust heraus (Böcker et al., 1990; Nagel-Leiby, Welch, D'Andrea, Grunfeld & Brown, 1990). Während die ersten Untersuchungen mit einem kurzen Abstand zwischen S1 und S2 (Interstimulusintervall, ISI) arbeiteten, wurden ab 1990 auch größere ISIs genutzt (Böcker et al., 1990). Bei der somit möglichen Unterscheidung dreier verschiedener CNV-Komponenten (oCNV, iCNV und tCNV) wurde deutlich, dass migränetypische Veränderungen vor allem in der iCNV und in der oCNV auftraten, während sich bei der tCNV oftmals keine signifikanten Unterschiede zu Gesunden fanden (Gerber & Kropp, 1993; Gerber, Kropp & Weber, 1992; Kropp & Gerber, 1993). Kropp und Gerber (1993) konnten ebenfalls erhöhte CNV-Amplituden und ein Habituationsdefizit bei Migräne zeigen und untersuchten diese Parameter im Verlauf der Untersuchung. Es stellte sich heraus, dass sich Migränepatienten und Gesunde im ersten CNV-Block nicht unterscheiden. Dadurch, dass Gesunde im Verlauf der Untersuchung habituierten, Migränepatienten aber nicht, kommt es zu deutlich erhöhten mittleren Amplituden bei Migräneerkrankten. Die Autoren führten aus, dass also bei Migräne nicht per se die Amplituden sehr hoch seien, sondern sich die Amplitudenunterschiede zu Gesunden erst durch die fehlende Habituation in der Mittelung vieler Durchgänge zeigen.

Interessanterweise fanden sich die Unterschiede zwischen Gesunden und Migräneerkrankten ausschließlich im anfallsfreien Intervall (Kropp & Gerber, 1995). Die Autoren untersuchten die CNV-Amplituden und deren Habituation an 16 Migränepatienten sowohl im kopfschmerzfreien Bereich als auch während einer Migräneattacke sowie an 22 Gesunden. Sie fanden außerhalb eines Anfalls die erwarteten Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden, stellten aber fest, dass sich die veränderten CNV-Parameter im Anfall normalisierten. Dieses Ergebnis widersprach einer Arbeit von Göbel und Kollegen (Göbel, Krapat, Ensink & Soyka, 1993), die bei CNV-Messungen im Anfall keine Normalisierung fanden. Diese Autoren hatten allerdings ein anderes Untersuchungsdesign verwendet und im Anfall die Wirkung von Sumatriptan geprüft, was die Vergleichbarkeit beider Studien erschwert.

Später folgende Untersuchungen konnten eine Normalisierung im Anfall nicht nur bestätigen, sondern auch eine zyklische Veränderung der CNV im anfallsfreien Intervall zeigen. So untersuchten Kropp und Gerber (1998) 16 Migränepatienten und 22 Gesunde engmaschig und führten alle zwei Tage CNV-Messungen durch, bis schließlich ein Migräneanfall auftrat. Durch dieses Vorgehen war es möglich, die CNV-Parameter in zeitlicher Relation zum Migräneanfall zu betrachten. Es zeigte sich, dass die Amplituden in den Tagen vor dem Anfall deutlich erhöht waren im Vergleich zu den Tagen nach dem Anfall. Genauer: Wenn in den Messungen die maximalen Amplituden festgestellt wurden, trat in vielen Fällen wenig später ein Migräneanfall auf. Eine solche ausgeprägte Negativität der CNV fand sich etwa alle drei Tage. Die Autoren schlussfolgerten, dass alle drei Tage aus elektrophysiologischer Sicht die Anfälligkeit für eine Migräneattacke sehr hoch sei. Kämen weitere auslösende Faktoren hinzu, würde mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Migräneanfall folgen. Nach dem Anfall wiederum zeigten sich in der Untersuchung niedrigere Amplituden, was die Forscher als Refraktärphase interpretierten, in der die Anfälligkeit für einen Migräneanfall deutlich geringer sei. Derartige periodische Veränderungen der CNV konnten weitere Untersuchungen bestätigen (Siniatchkin, Averkina, Andrasik, Stephani & Gerber, 2006; Siniatchkin, Gerber, Kropp & Vein, 1999; Siniatchkin, Gerber, Kropp, Voznesenskaya & Vein, 2000; Siniatchkin, Kropp et al., 2000). Kropp und Gerber (2005) arbeiten heraus, dass sich durch die Vorhersagbarkeit eines Migräneanfalls unter Zuhilfenahme der CNV-Messung die Möglichkeit ergeben könnte rechtzeitig entgegenzusteuern. So könnten z.B. Entspannungsverfahren genutzt werden um einen sich ankündigenden Anfall zu verhindern, was eine neue Form der Migräneprophylaxe darstellen würde und eine präemptive Behandlung wäre.

Angeschoben von den Befunden bei Erwachsenen und den resultierenden diagnostischen Möglichkeiten, wurden CNV-Untersuchungen auch bei Kindern mit Migräne durchgeführt. In einer ersten Untersuchung (Besken, Pothmann & Sartory, 1993) wurden 42 Kinder mit einer Migränediagnose, 34 Kinder mit Kopfschmerz vom Spannungstyp und 21 Gesunde untersucht. Die beiden Kopfschmerzgruppen unterschieden sich sehr deutlich hinsichtlich ihrer CNV-Amplituden voneinander. So wiesen die migräneerkrankten Kinder eine deutlich höhere Negativität auf als Kinder mit Kopfschmerz vom Spannungstyp. Im Vergleich zu den Gesunden zeigten die Kinder mit Migräne lediglich eine auf bestimmte EEG-Kanäle und damit in ihrer Lokalisierung begrenzte erhöhte Negativität, sodass der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen geringer war. Die Autoren erklärten dies unter anderem damit, dass als gesunde Kontrollprobanden meist die gesunden Geschwister der erkrankten Kinder in die Studie einbezogen wurden. Dadurch fänden sich auch in der Kontrollgruppe genetische Einflüsse der

Migräneerkrankung, die sich möglicherweise auf die Ergebnisse auswirkten. Dass dies durchaus der Fall sein könnte, zeigte sich in einer später durchgeführten Untersuchung (Siniatchkin, Kropp & Gerber, 2001), bei der 35 Patienten mit Migräne, 35 Gesunde mit Migräne in der Familienanamnese (hohes Migränerisiko) und 35 Gesunde ohne Familienanamnese (niedriges Migränerisiko) miteinander verglichen wurden. Es stellte sich heraus, dass gesunde Probanden, die Familienmitglieder mit einer Migräneerkrankung hatten, dieselben CNV-Veränderungen aufwiesen wie die Migränepatienten selbst. Somit unterschieden sich beide Gruppen deutlich von den Untersuchungsteilnehmern mit niedrigem Migränerisiko. Aus den Ergebnissen wurde geschlussfolgert, dass Gesunde mit migräneerkrankten Verwandten nicht als Kontrollgruppe in Untersuchungen zur CNV bei Migräne rekrutiert werden sollten.

In einer weiteren Studie zum Einfluss des Alters auf die CNV bei Migräne (Kropp, Siniatchkin, Stephani & Gerber, 1999) wurden 162 Migränepatienten im Alter von acht bis 59 Jahren untersucht und mit 320 Gesunden mit derselben Altersspanne verglichen. Die Autoren bildeten verschiedene Alterskategorien und stellten fest, dass bis zu dem Alter von 15 bis 19 Jahren keinerlei Unterschiede in der iCNV und der Habituation zwischen Gesunden und Migräneerkrankten auftraten. Erst danach zeigten sich die bei Migräne erhöhten Amplituden und das Habituationsdefizit. Dieser Befund wurde als Zeichen für eine verzögerte Hirnreifung bei Migränepatienten interpretiert. Bender und Kollegen (2002) widmeten sich ebenfalls der Frage nach der Hirnreifung bei Migräne. Sie erhielten abweichende Ergebnisse, nämlich eine beeinträchtigte Altersentwicklung der tCNV, jedoch nicht der iCNV. Um die bestehenden Widersprüche zwischen den Arbeiten zur CNV bei Kindern mit Migräne aufzuklären, wurden zwei Längsschnittstudien durchgeführt. In der ersten Untersuchung (Oelkers-Ax et al., 2008) wurden 28 Kinder mit Migräne ohne Aura, 18 Kinder mit Migräne mit Aura sowie 57 gesunde Kinder (alle Teilnehmer zwischen 6 und 18 Jahren alt) über eine Zeitspanne von vier Jahren untersucht. Zum zweiten Messzeitpunkt fand sich bei den Gesunden eine Zunahme der Negativität der tCNV und oCNV sowie eine zeitlich stabile iCNV. Die Migräneerkrankten zeigten fast keine Veränderung der tCNV und der oCNV, aber eine Abnahme der iCNV. Die Autoren sehen hierin eine Bestätigung der Annahme, dass die Hirnreifung bei Migräne beeinträchtigt sei. Eine zweite Längsschnittanalyse wurde 2010 abgeschlossen (Siniatchkin et al., 2010). In dieser Untersuchung wurden 27 Kinder mit einer Migränediagnose und 23 gesunde Kinder acht Jahre nach der ersten Messung erneut mittels CNV untersucht. Zum Zeitpunkt der ersten Messung waren die Kinder zwischen 10 und 11 Jahren alt, sodass eine altershomogene Gruppe untersucht wurde. Die Teilnehmer der Migränegruppe wurden zum zweiten Messzeitpunkt den Kategorien *Remission*, *verbessert* und *verschlechtert* zugeordnet. Zwischen der

ersten und der zweiten Messung nahmen die Amplituden aller CNV-Komponenten bei allen Teilnehmern ab, die Habituation nahm über alle Gruppen hinweg zu. Die Abnahme der iCNV-Amplitude war am stärksten bei den ehemaligen Migränepatienten ausgeprägt, die zum zweiten Messzeitpunkt hin remittiert waren, sodass sich zur zweiten Messung die Teilnehmer mit verschlechterter Migränesymptomatik anhand der Amplitude der iCNV von den Gesunden und den remittierten Migränepatienten statistisch unterschieden. Die CNV-Entwicklung bei Gesunden und ehemaligen Migränepatienten läuft somit anders als bei Kindern, deren Migräneerkrankung sich im Untersuchungszeitraum verschlechtert hat. Auch dieser Befund stützt die Annahme, dass die Hirnreifung bei Migränepatienten beeinträchtigt ist.

Wie sich die CNV-Parameter bei erwachsenen Migränepatienten entwickeln, wurde von Kropp, Siniatchkin und Gerber (2000) mit 20 Migränepatienten untersucht. Durch Korrelationsanalysen wurde ein Zusammenhang der Erkrankungsdauer mit der iCNV-Amplitude festgestellt; mit zunehmender Erkrankungsdauer nahm auch die Negativität zu. Dieser Befund ließ sich durch eine spätere Arbeit bestätigen (Kropp, Linstedt & Gerber, 2005), bei der 28 Migränepatienten und 16 Gesunde untersucht wurden. Auch hier wurde eine Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der iCNV sowie der oCNV festgestellt, auch nachdem das Alter als mögliche konfundierende Variable statistisch kontrolliert wurde. Weiterhin zeigten sich bei Langerkrankten insgesamt noch etwas höhere Amplituden sowie ein etwas weniger starkes Habituationsdefizit als bei kürzer Erkrankten. Bei einer langen Erkrankungsdauer bestehen somit neurophysiologische Veränderungen, die bei kürzer Erkrankten nicht beobachtbar sind, woraus die Autoren schließen, dass sich hier möglicherweise ein prädisponierender Faktor für eine Chronifizierung zeigt. Eine aktuelle Arbeit konnte diese Befunde replizieren (Kropp et al., 2014).

Die klinische Beobachtung, dass sich bei Migränepatientinnen während einer Schwangerschaft die Symptomatik verbessert, führte zur Untersuchung einer möglichen Beeinflussung der CNV bei schwangeren Frauen mit Migräne (Darabaneanu, Kropp, Niederberger, Streng & Gerber, 2008). Die Arbeitsgruppe untersuchte 14 Schwangere mit Migräne, 12 Migränepatientinnen, die nicht schwanger waren, 15 schwangere gesunde und 16 nicht-schwangere gesunde Frauen. Es wurden zwei CNV-Messungen durchgeführt; die erste in der 36. Schwangerschaftswoche, die zweite vier Wochen nach der Entbindung. Die nicht-schwangeren Teilnehmerinnen wurden zweimal im Abstand von acht Wochen untersucht. Es ließ sich in dieser Untersuchung kein Einfluss der Schwangerschaft auf die CNV-Amplituden feststellen. Interessanterweise wirkte sich die Schwangerschaft aber sowohl auf die Habituation der Gesunden als auch die der Migränepatientinnen aus: bei den Frauen mit Migräne konnte eine Zu-

nahme der Habituation beobachtet werden, während die Habituationsfähigkeit der gesunden Frauen in der Schwangerschaft abnahm.

Die dargestellten Befunde zeigen deutliche migränetypische Veränderungen auf neurophysiologischer Ebene. Gemäß der in Kapitel 2.2.3.2 erläuterten Debatte zu einer möglichen Hyper- vs. Hypoexzitabilität bei Migränepatienten werden die Ergebnisse mit einem veränderten Präaktivierungsniveau erklärt. Inzwischen gehen die meisten Autoren davon aus, dass ein niedrigeres Präaktivierungsniveau vorliegen dürfte. Dies wäre die Folge einer verringerten thalamo-kortikalen Aktivierung und damit verbunden einer geringeren serotonergen Aktivität, die dann im Anfall steigt (Hamel, 2007; Coppola et al., 2013; Brighina, Palermo & Fierro, 2009). Im Sinne der Ceiling Theorie (s. auch Kapitel 2.2.3.2) wird durch das verringerte Präaktivierungsniveau eine stärkere Ausprägung der EKP-Amplituden möglich, bevor eine Inhibition und damit die Habituation in Gang gesetzt wird.

Im Zusammenhang mit der CNV wird eine verringerte Habituationsfähigkeit vor allem der frühen Komponenten auf eine verstärkte Aufmerksamkeitszuwendung und eine erhöhte Mobilisierung kognitiver Ressourcen zurückgeführt (Kropp et al., 2014).

Die bislang vorgestellten Befunde zur CNV bei Migräne schließen Untersuchungen zum Einfluss prophylaktischer Therapien auf die CNV aus. Sie sollen im nächsten Abschnitt vorgestellt werden.

2.2.3.5 Veränderung der CNV durch prophylaktische Migränetherapie

Seit Beginn der CNV-Forschung bei Migräne wurden auch prophylaktische Behandlungsoptionen im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die CNV untersucht. So konnte Schoenen (Schoenen, 1986) aufzeigen, dass sich unter der Gabe des zur Migräneprophylaxe eingesetzten Betablockers Metoprolol die Amplitude der CNV normalisierte. Hierfür untersuchte er 9 Migränepatienten vor und nach einer zwei bis drei Monate andauernden prophylaktischen Therapie. Eine Unterscheidung verschiedener CNV-Komponenten war auf Grund des kurzen Interstimulusintervalls nicht möglich. Eine zweite Untersuchung dieser Arbeitsgruppe (Schoenen, Maertens de Noordhout, Timsit-Berthier & Timsit, 1986) konnte diesen Befund bestätigen. Es wurden 33 Migränepatienten mittels CNV untersucht, bevor sie eine prophylaktische Therapie mit Metoprolol oder Propranolol erhielten. Nach drei Monaten wurde eine weitere Messung durchgeführt sowie die klinische Verbesserung erhoben. Es stellte sich abermals heraus, dass sich nach einer Behandlung mit Betablockern die CNV-Amplitude normalisierte. Zudem stellten die Autoren fest, dass die klinische Verbesserung eine Korrelation mit der CNV-Amplitude der ersten Messung aufwies. Patienten mit einer vor der Behandlung sehr hohen Amplitude zeigten die stärkste Symptomreduktion. Daraus ergibt sich

für die Autoren die Möglichkeit einer Vorhersage der Wirksamkeit von Betablockern zur Migräneprophylaxe. In einer späteren Untersuchung (Ahmed, 1999) wurde ein Interstimulusintervall von drei Sekunden verwendet. Im Vergleich zu Gesunden und Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp zeigten Migränepatienten eine erhöhte iCNV, die sich nach der Behandlung mit Betablockern normalisierte. Die methodisch aufwendigste Arbeit in diesem Bereich wurde 2007 durchgeführt (Siniatchkin et al., 2007). In einer doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie fanden sich nach der Behandlung mit Metoprolol neben einer klinischen Verbesserung eine Abnahme der Gesamtamplitude der CNV und eine stärkere Habituation der iCNV.

Ein weiteres sehr häufig zur Migräneprophylaxe eingesetztes Medikament ist das Antiepileptikum Topiramate. De Tommaso und Kollegen untersuchten die Wirkung von Topiramate und Levetiracetam (ebenfalls ein Antiepileptikum) im Vergleich zu einem Placebo auf die Migränesymptomatik und verschiedene CNV-Komponenten an 45 Migränepatienten. In dieser Untersuchung wurde eine deutlich stärkere klinische Verbesserung sowie eine stärkere Normalisierung der Habituation durch Topiramate und Levetiracetam als durch das Placebo erzielt. Interessanterweise sprachen fünf Patienten aus dieser Stichprobe nicht auf die Medikamente an; bei ihnen zeigte sich auch keine Veränderung der CNV-Parameter (de Tommaso et al., 2008). In einer Studie zum ebenfalls in der Migräneprophylaxe genutzten Kalziumantagonisten Cyclandelat wurden an 25 Migränepatienten die Migränesymptomatik und die CNV vor, zu Beginn und nach Beendigung der Therapie im Vergleich zu einer Placebobehandlung erhoben. Verglichen mit dem Placebo konnte Cyclandelat die Migränehäufigkeit und -dauer reduzieren. Dies ging mit einer Normalisierung der CNV-Amplituden einher, die nach der Intervention mit dem Placebo nicht festgestellt wurde. Auf die Habituation wirkte sich Cyclandelat nicht aus (Siniatchkin, Gerber & Vein, 1998).

Eine direkte Beeinflussung der CNV mittels Neurofeedback wurde im Jahr 2000 (Siniatchkin, Hierundar et al., 2000) an 20 Kindern mit einer Migränediagnose und 10 gesunden Kindern untersucht. Mit den Gesunden und zehn der Kinder mit Migräne wurden zehn Neurofeedback-Sitzungen durchgeführt, in denen die Kinder die Aufgabe hatten, die Amplitude der CNV zu reduzieren. Diese wurde kindgerecht über einen Monitor zurückgemeldet. Nach den Trainingssitzungen waren die Kinder mit Migräne ebenso wie die Gesunden in der Lage die kortikale Negativität zu beeinflussen, was mit einer klinischen Besserung in der Neurofeedback-Gruppe im Vergleich zu den Migränekindern ohne Training einherging. Allerdings war es nicht möglich zu unterscheiden, auf welche CNV-Komponente der Behandlungserfolg zurückzuführen war. Der Ansatz wurde 2011 in einer Untersuchung an 24 gesunden Erwachse-

nen erweitert (Siniatchkin & Gerber, 2011). Innerhalb von vier Neurofeedback-Sitzungen lernten 12 der Teilnehmer die frühe Komponente der CNV zu beeinflussen, während die anderen 12 die späte Komponente verändern sollten. Es zeigt sich, dass die Probanden imstande waren ihre Amplituden komponentenspezifisch zu beeinflussen, allerdings leichter für die tCNV. Die Autoren sehen in dieser Untersuchung einen ersten Schritt in Richtung einer Migräneprophylaxe mittels Neurofeedback.

Ebenfalls im Bereich der nicht-medikamentösen Migräneprophylaxe wurde der Einfluss eines komplexen behavioralen Trainingsprogramms (MIPAS-Family; Migraine Patient Seminar for Families) auf die CNV untersucht (Siniatchkin et al., 2011). Bestandteile des Programms sind sowohl edukative Elemente als auch Entspannungsübungen und Reizbewältigungstrainings (Gerber et al., 2010). Als Vergleichsbedingung diente ein Biofeedbacktraining der Hauttemperatur und der Muskelaktivität. Beide Interventionen führten zu einer signifikanten Reduktion der Migränesymptomatik. In der MIPAS-Gruppe konnte zudem eine Normalisierung der Habituation der iCNV festgestellt werden, die eine Korrelation mit der klinischen Verbesserung aufwies. Dieser Effekt trat in der Biofeedbackbedingung nicht auf. Die Untersuchung konnte somit erstmals aufzeigen, dass mit einer reinen verhaltensbezogenen Therapie eine Regulierung zentralnervöser Prozesse möglich ist.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie zum Einfluss eines Ausdauertrainings auf die Migränesymptomatik und die CNV (Overath et al., 2014). Es wurde der Einfluss eines 10-wöchigen Ausdauertrainings auf die Migränesymptomatik und die CNV an 28 Teilnehmern gemessen. Im Vergleich zu vorher gaben die Patienten nach dem Training eine Abnahme der Migränehäufigkeit an und wiesen eine Normalisierung der CNV-Amplitude und der Habituation auf. Diese Effekte wurden darauf zurückgeführt, dass körperliches Training möglicherweise zu einer Optimierung des Neurotransmitter-, Hormon- und Neuropeptidstoffwechsels führt, verbunden mit einer reduzierten Anfälligkeit für Migränetrigger.

Elektrophysiologische Methoden wurden also mehrfach zur Erklärung der Wirkweise prophylaktischer Therapien bei Migräne eingesetzt. Meist fand sich eine Normalisierung einiger oder aller bei Migräne veränderten CNV-Komponenten. Diese Veränderungen werden durch eine zentrale Wirkung der verabreichten Medikamente oder durch eine Wiederherstellung einer gestörten Homöostase erklärt. Während also bereits viele prophylaktische Verfahren in dieser Weise untersucht wurden, ist beispielsweise zur Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR), ein häufig zur Migräneprävention eingesetztes Verfahren, noch nichts bekannt. Die PMR soll Gegenstand von Kapitel 2.3.3 sein.

Da auf Verhaltensebene *Stress* ein wichtiger Faktor in der Migräneerkrankung zu sein scheint, soll der folgende Abschnitt verdeutlichen, welcher Zusammenhang zwischen Migräne und Stress besteht und wie dieser Zusammenhang auf neurophysiologischer Ebene betrachtet werden kann.

2.2.4 Vom Stress zur Migräne

Erhöhter Stress oder auch Stressabfall wird von Patienten regelmäßig als einer der häufigsten Migränetrigger angegeben (Peroutka, 2014). In einer Befragung von 126 Migräneerkrankten hielten 78,6 % der Teilnehmer emotionalen Stress für einen auslösenden Faktor (Mollaoglu, 2013). Eine Erhebung unter Jugendlichen erbrachte ähnliche Ergebnisse: von 50 Patienten mit episodischer und 50 Patienten mit chronischer Migräne im Alter von 10 bis 20 Jahren gaben 56 % bzw. 88 % Stress als Migränetrigger an (Fraga et al., 2013). Schaut man nicht nur auf Alltagsbelastungen, sondern auch auf einschneidende Lebensereignisse, so zeigen sich Hinweise auf Zusammenhänge zwischen finanzieller Notlage, Krankenhausaufenthalten sowie dem Tod eines nahen Angehörigen und der Migränehäufigkeit (Santos et al., 2014).

Nicht nur ausgeprägter Stress, sondern auch eine Stressabnahme wird als migräneauslösend beschrieben. So konnten Lipton und Kollegen (2014) in einer Tagebuchstudie an 17 Migränapatienten über mindestens 30 Tage zeigen, dass eine abrupte Reduktion des Stresslevels mit einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen Migräneanfall bis zum nächsten Tag einherging.

Eine einheitliche Definition des Begriffs Stress ist nicht vorhanden, auch wegen der sehr unterschiedlichen Anwendungsgebiete. Janke und Wolffgramm verstehen Stress als Einwirkungen auf einen Organismus, die in ihrer Intensität oder Dauer die Norm überschreiten und sich psychosomatisch äußern (Janke & Wolffgramm, 1995). Nach dem transaktionalen Stressmodell von Lazarus (Lazarus & Folkman, 1984) haben Stressoren interindividuell unterschiedliche Bedeutung. Nach einer ersten Einschätzung zur potenziellen Schädlichkeit eines Reizes (primäre Bewertung) erfolgt durch den Organismus eine Abschätzung der vorhandenen Bewältigungsstrategien (sekundäre Bewertung) und daraufhin eine Neubewertung, in der erneut die potenzielle Schädlichkeit des Reizes beurteilt wird. Migränapatienten scheinen sich hinsichtlich der primären Bewertung potenzieller Stressoren von Gesunden zu unterscheiden. So gaben sie signifikant häufiger sogenannte „daily hassles“ (tägliche Ärgernisse) an und schätzten diese zusätzlich beunruhigender ein als gesunde Kontrollpersonen (De Benedittis & Lorenzetti, 1992; Ehde & Holm, 1992). Auch in den verwendeten Stressbewältigungsstrategien (sekundäre Bewertung) unterschieden sich Migränapatienten von Gesunden. Sie übten mehr Selbstkritik, zogen sich eher zurück und suchten weniger instrumentelle Unterstützung.

Sie nutzten also eher internalisierende und weniger effektive Stressverarbeitungsstrategien (Hassinger, Semenchuk & O'Brien, 1999; Huber & Henrich, 2003; Stronks et al., 1999). Gemäß dem transaktionalen Stressmodell von Lazarus dürfte die Stresslast bei Migränepatienten also deutlich erhöht sein. Dies ist insofern von großer Bedeutung, als die Migräne als Diathese-Stress-Erkrankung angesehen wird. Damit ist gemeint, dass Migränepatienten eine (genetisch bestimmte) Disposition für ihre Erkrankung haben, die sich allerdings erst durch das Zusammenspiel dieser Disposition mit Stressoren, dysfunktionalen Stressverarbeitungsstrategien oder Auslösern in Form von Migräneanfällen zeigt (Fritsche & May, 2011).

Noch ist nicht geklärt, welche Mechanismen den Zusammenhang zwischen Stress und dem Auftreten einer Migräneattacke vermitteln. Sauro und Becker (2009) schlagen zwei Wege vor, über die Stressoren in der Lage sein könnten einen Migräneanfall auszulösen. Einerseits führen sie an, dass Stress zu einer Freisetzung von CRH (Corticotropin-releasing Hormone) führt, welches wiederum eine Aktivierung und Degranulation von Mastzellen der Dura mater zur Folge haben könnte. Dies wiederum könnte eine neurogene Entzündung in Gang setzen (siehe Kapitel 2.2.1), welche einen Migräneanfall über Sensitivierungsprozesse zur Folge hätte. Einen zweiten möglichen Mechanismus sehen die Autoren in einer kortikalen Dysbalance, ausgelöst durch starke Reize wie z.B. starkes Licht oder eben Stress. Es wäre denkbar, dass Stress die Balance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Prozessen stört und somit über eine Cortical Spreading Depression bei Migräne mit Aura und einen möglicherweise ähnlichen Prozess bei Migräne ohne Aura einen Migräneanfall initiiert. Folglich ist es von großem Interesse, welche neurophysiologischen Folgen Stress bei Migräne hat. Die Arbeitsgruppe um Siniatchkin hat hierzu zwei Untersuchungen durchgeführt. In der ersten Arbeit wurden 45 Migränepatienten in zeitlicher Relation zum Migräneanfall mittels CNV untersucht (Siniatchkin, Averkina, Andrasik et al., 2006). Die Messung der CNV erfolgte unter zwei verschiedenen Bedingungen. In der Ruhebedingung wurde das normale CNV-Paradigma genutzt. In der zweiten Bedingung, der Stressbedingung, wurde die Reaktionszeit aus der Ruhebedingung halbiert und den Probanden mitgeteilt, dass sie versuchen sollten diese Zeit zu unterbieten. Die Autoren gaben an, dass eine solche Instruktion zu sogenanntem Leistungsstress führt, der besonders bedeutsam für Migränepatienten sei. Unter der Stressbedingung war eine deutliche Zunahme der CNV-Amplituden zu beobachten, vor allem in der Phase kurz vor dem nächsten Migräneanfall. Kurz nach einem Anfall wirkte sich der Stress kaum auf die CNV-Amplitude, im interiktalen Intervall wirkte er sich mittelgradig aus. Die bei Migränepatienten reduzierte Habituation nahm unter Stress kurz vor dem Anfall noch einmal ab. Die Autoren schlossen auf eine besondere Reaktivität der CNV auf Stress, die sich vor allem

im Vorhinein eines Migräneanfalls zeigt und damit die besondere Anfälligkeit gegenüber Triggerfaktoren unterstreicht. In einer zweiten Untersuchung wurden die bereits vorgestellten CNV-Bedingungen an 17 Migränapatientinnen und 15 gesunden Frauen mit Blick auf den Menstruationszyklus untersucht (Siniatchkin, Averkina & Gerber, 2006). Es zeigte sich, dass bei den Teilnehmerinnen mit Migräne vor der Menstruation die iCNV-Amplituden anstiegen. In der prämenstruellen Phase sowie während der Ovulation wiesen beide Gruppen zudem eine deutlich erhöhte Reaktivität auf Stress auf. Am deutlichsten war dies bei Migränapatientinnen vor der Menstruation ausgeprägt. Die Autoren schlossen daraus, dass Stress additiv zu anderen migräneauslösenden Faktoren die Migräneanfälligkeit auf neurophysiologischer Ebene steigert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Stress im Krankheitsverlauf bei Migräne von hoher Relevanz ist. Er wird als bedeutsamer Triggerfaktor angesehen und spielt in der Wahrnehmung von Migränapatienten eine große Rolle. Eine Auswirkung von Stress auf neurophysiologischer Ebene konnte ebenfalls gezeigt werden. Unklar bleibt allerdings, ob die neurophysiologischen Veränderungen bei Migränapatientinnen im Zusammenhang mit Stress ein Zeichen dafür sind, dass der Stress die Migräneschwelle herabsetzt (in Sinne von kausal durch den Stress erhöhte Amplituden) oder aber die bereits herabgesetzte Migräneschwelle eine erhöhte Reaktivität auf Stress zur Folge hat.

2.2.5 Zusammenfassung der pathophysiologischen Annahmen

Dieses Kapitel konnte zeigen, dass die Pathophysiologie der Migräne trotz langjähriger Forschungsbemühungen nicht geklärt ist. Es handelt sich um eine komplexe Erkrankung mit einer multifaktoriellen Verursachung und vielfältigen Manifestationen; eine Integration aller Merkmale auf vaskulärer, neuronaler, biochemischer, elektrophysiologischer und psychologischer Ebene ist bislang nicht gelungen (Fritsche & May, 2011).

Die Behandlungsmöglichkeiten der Migräneerkrankung, insbesondere nicht-medikamentöse Therapieansätze, werden Gegenstand des nächsten Kapitels sein.

2.3 Therapie

In der Therapie der Migräneerkrankung muss man zwischen der Behandlung der einzelnen Kopfschmerzattacke (Akuttherapie) und der Migräneprophylaxe unterscheiden. Der Anspruch der Akuttherapie ist schnellstmögliche Schmerzfreiheit, was sich auch in dem Wirksamkeitsparameter *Schmerzfreiheit nach 2 Stunden* widerspiegelt (Tfelt-Hansen et al., 2012). Aus verschiedenen Gründen ist bei einer Reihe von Patienten zusätzlich eine präventive Therapie notwendig, die eine Verringerung der Attackenhäufigkeit zum Ziel hat. Welche Behand-

lungsmethode eingesetzt werden sollte, kann der Leitlinie zur Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) entnommen werden (Evers et al., 2008). In den folgenden beiden Abschnitten werden Akuttherapie und Prophylaxe genauer beschrieben.

2.3.1 Akuttherapie

Die Akuttherapie der Migräne stützt sich vor allem auf Analgetika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Triptane. Bei leichten bis mittelschweren Migräneanfällen werden vor allem Analgetika und NSAR eingesetzt. Empfohlene Wirkstoffe sind ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Paracetamol (Belvis, Mas & Aceituno, 2014; Evers et al., 2008). Für sie sind eine gute Wirksamkeit sowie ein relativ geringer Anteil an Nebenwirkungen belegt. Durch die häufige Anwendung der entsprechenden Medikamente sind die Nebenwirkungen aber trotzdem von großer klinischer Bedeutung (Belvis et al., 2014).

Vor gut 25 Jahren wurde mit Sumatriptan das erste Medikament speziell gegen Migräne eingeführt (Humphrey et al., 1990). Später kamen Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan hinzu, sodass mittlerweile sieben verschiedene Triptane zur Verfügung stehen (Evers et al., 2008). Triptane wirken besser, wenn sie sehr früh nach Einsetzen der Migräneattacke genommen werden (Burstein, Collins & Jakubowski, 2004; Goadsby, 2008; Lanteri-Minet, Mick & Allaf, 2012). Die Wirkmechanismen werden noch nicht gänzlich verstanden, allerdings geht man davon aus, dass an der Wirkung Mechanismen wie Vasokonstriktion, trigeminale Inhibition und Inhibition im nucleus caudalis beteiligt sind (Humphrey, 2007).

Alle vorgestellten Wirkstoffklassen bergen bei häufiger Einnahme das Risiko der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch (Medication Overuse Headache, MOH). Die Einnahme sollte daher auf maximal 10 Tage pro Monat und höchstens drei Tage in Folge beschränkt werden (Evers et al., 2008).

Zur Behandlung möglicher Begleitsymptome empfehlen sich Antiemetika, die sowohl die Übelkeit verbessern, als auch die Wirkung von Analgetika und Triptanen verstärken können (Evers et al., 2008).

Für die Notfallbehandlung der Migräne oder die Therapie in der Schwangerschaft stehen gesonderte Empfehlungen zur Verfügung (Evers et al., 2008).

2.3.2 Migräneprophylaxe

Eine Migräneprophylaxe wird bei besonders hoher Anfallshäufigkeit, langer Anfallsdauer, Nichtansprechen gegenüber der üblichen Akuttherapie sowie bei zu erwartenden Komplikationen und Beeinträchtigungen (z.B. lang anhaltende Auren oder Gefahr des Medikamentenübergebrauchs) empfohlen (Evers et al., 2008). Das Ziel ist eine signifikante Reduktion der Attackenhäufigkeit; als Erfolgskriterium gilt eine Abnahme der Migränehäufigkeit um 50 % (Evers et al., 2008; Penzien et al., 2005). Zur prophylaktischen Therapie stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, wobei sich eine Kombination medikamentöser und nicht-medikamentöser Verfahren empfiehlt (Evers et al., 2008).

Die *medikamentöse Prophylaxe* stützt sich in erster Linie auf den Einsatz von Betablockern, Kalziumkanalblockern sowie Antikonvulsiva. Für einen genauen Überblick über die zur Verfügung stehenden Medikamente sei auf Silberstein et al. (2012) verwiesen. Als Mittel der zweiten Wahl werden Amitriptylin, Venlafaxin, Gabapentin, ASS, Naproxen und Magnesium empfohlen (Evers et al., 2008). Bei einer medikamentösen Prophylaxe ist in jedem Fall eine wegen möglicher Nebenwirkungen langsame Aufdosierung zu beachten. Die Behandlung sollte sich über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten erstrecken und deren Wirksamkeit frühestens nach sechs Wochen eingeschätzt werden. Zur Kontrolle der Behandlungsergebnisse ist das Führen eines Kopfschmerztagebuchs notwendig (Evers et al., 2008).

Zur *nicht-medikamentösen Prophylaxe* zählen verhaltenstherapeutische Techniken im engeren Sinne, Beratung und Führung des Patienten, Akupunktur, Homöopathie, transkranielle Gleichstrom- und Magnetstimulation, Ausdauertraining und interventionelle Verfahren wie z.B. der Verschluss des offenen Foramen ovale (Evers et al., 2008). Die verhaltenstherapeutischen Ansätze wiederum lassen sich in die Bereiche *Entspannungstechniken*, *Biofeedback*, *kognitive Verhaltenstherapie/Stressmanagement* und die Kombination verschiedener medizinischer und verhaltenstherapeutischer Verfahren unterteilen (Fritsche, Kröner-Herwig, Kropp, Niederberger & Haag, 2013).

Kommen in der Migränetherapie Entspannungsverfahren zum Einsatz, wird meistens die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) oder Autogenes Training angeboten. Alternative Entspannungstechniken sind Atementspannung, Imaginationstechniken oder Meditation (Diezemann, 2011). Die Anwendung der PMR bei Migräne als ein zentrales Thema dieser Untersuchung wird im nächsten Kapitel genauer dargestellt.

Biofeedback ist eine verhaltenstherapeutische Intervention, bei der über Konditionierungsprozesse eine aktive Beeinflussung vormals unbewusst ablaufender Körperprozesse (z.B. Hauttemperatur der Hand, Muskelspannung, EEG-Aktivität) erreicht wird (Rief & Birbaumer,

2000). Der Übende erhält eine maschinell vermittelte Rückkopplung über die entsprechende Körperfunktion, kann sie somit bewusst wahrnehmen und nach einigen Übungsdurchläufen auch bewusst beeinflussen. Die Wirkmechanismen dürften sich je nach Körperfunktion leicht unterscheiden und umfassen Aspekte wie die Förderung der Entspannung, das Nachlassen von Muskelverspannung sowie eine Zunahme der Symptomkontrolle und Selbstwirksamkeit (Fritsche et al., 2013; Mullally, Hall & Goldstein, 2009).

Die kognitive Verhaltenstherapie zielt unter anderem auf Patientenedukation, Bearbeitung schmerzfördernder Kognitionen und Stressmanagement ab (Fritsche et al., 2013). Unterstützend werden meist Entspannungstechniken vermittelt, sodass es sich hierbei genau genommen um eine Kombination verschiedener Verfahren handelt.

Insgesamt konnten für die verhaltenstherapeutischen Ansätze Effektstärken gezeigt werden, die mit denen der medikamentösen Prophylaxe vergleichbar sind (Andrasik, 2007). Sie bieten sich besonders bei Nichtansprechen auf die medikamentöse Therapie oder deren schlechter Verträglichkeit, Kontraindikationen für medikamentöse Therapie, Schwangerschaft und Stillzeit, häufiger pharmakologischer Akuttherapie und gering ausgeprägten Bewältigungsstrategien an, wobei sie auch als Alternative zu medikamentösen Verfahren eingesetzt werden können (Campbell, Penzien & Wall, 2000; Evers et al., 2008; Fritsche et al., 2013).

2.3.3 Migräneprophylaxe mit systematischer Entspannung

Systematische Entspannung spielt seit langem eine große Rolle in der Migräneprevention. Ihr Einsatz erfolgt vor dem Hintergrund einer Anfallsprävention und weniger zum Ziel der Beendigung einer akuten Migräneattacke (Fritsche et al., 2013). Entspannungsverfahren definieren Ruhl, Hach und Wittchen wie folgt: „Unter dem Begriff Entspannungsverfahren lassen sich viele Methoden mit unterschiedlichen Traditionen, Techniken und Zielsetzungen zusammenfassen. Alle haben mehr oder minder explizit gemeinsam, dass sie letztlich eine „Entspannungsreaktion“ herbeiführen. Diese kann als spezifischer psychophysiologischer Prozess definiert werden, bei dem es zur Absenkung des Arousalniveaus kommt“ (Ruhl, Hach & Wittchen, 2011, S. 588). Innerhalb der systematischen Entspannungstechniken sind die gängigsten Verfahren die Progressive Muskelrelaxation (PMR) nach Jacobson, Autogenes Training, Imagination, Meditation, und Hypnose (Lüking & Martin, 2011). Im Bereich der Schmerztherapie wurden die PMR und – vor allem im deutschsprachigen Raum – das Autogene Training am besten untersucht und am häufigsten eingesetzt. Verglichen mit anderen Entspannungsverfahren zeichnet sich die PMR durch eine hohe Compliance bei den Anwendern und einen kostengünstigen Einsatz aus (Diezemann, 2011). Dieses Kapitel soll einen

Überblick über die Annahmen hinter der PMR, ihren Einsatz bei Migräne und ihre bisher bekannten Wirkmechanismen vermitteln.

2.3.3.1 Die PMR – Hintergrund und Durchführung

Die Progressive Muskelrelaxation wurde 1938 von dem Physiologen Edmund Jacobson vorgestellt (Jacobson, 1938). Auf Grund langjähriger physiologischer Untersuchungen war er zu dem Ergebnis gekommen, dass emotionale und muskuläre Anspannung zusammenhängen. Er stellte eine erhöhte Muskelkontraktion unter Angst und ein Nachlassen der Angst bei bewusster Beseitigung der muskulären Anspannung fest. Er erkannte, dass psychische Anspannung und die völlige Abwesenheit muskulärer Anspannung nicht gemeinsam auftreten können, sie einander also ausschließen. Darüber hinaus stellte er fest, dass es möglich war das Nachlassen der Muskelspannung zu erlernen, indem er seine Patienten systematisch Muskelgruppen anspannen und danach wieder entspannen ließ. Auf diese Weise ließ sich eine fortschreitende (progressive) Entspannung (Relaxation) erzielen. Sein Buch „Progressive Relaxation“ (1938) enthielt eine erste genaue Anleitung zur Vermittlung dieses Verfahrens (Bernstein & Borkovec, 2007). Es stellte sich jedoch heraus, dass die Anwendung überaus zeitaufwendig und wenig praxistauglich war (Rehfish & Basler, 2007). So erklärt sich, dass es mehr als zwei Jahrzehnte dauerte, bis diese Technik Einzug in die klinische Anwendung hielt. Joseph Wolpe führte Untersuchungen zur systematischen Desensibilisierung bei Phobien durch und wendete die ursprüngliche Version in einer deutlich verkürzten Form an. Seitdem gab es etliche Änderungen und Anpassungen des Verfahrens, wobei sich in der Forschung zumeist an der von Bernstein und Borkovec (1973) vorgeschlagenen Version orientiert wird. Sie besteht aus 16 Muskelgruppen, die nacheinander zunächst kurz (ca. sieben Sekunden) angespannt und wieder entspannt (ca. 30 bis 40 Sekunden) werden. Wichtig ist dabei die Konzentration auf die wahrgenommenen Unterschiede zwischen Anspannung und Entspannung. Mit zunehmender Übung können verschiedene Muskelgruppen zusammengefasst werden, sodass sich die Übungszeit von ca. 25 Minuten in der Langversion auf bis zu fünf Minuten verkürzt.

Die Anwendung der PMR führt zu einer unspezifischen Entspannungsreaktion des Organismus, die sich sowohl psychisch als auch physiologisch bemerkbar macht. So zählen Ruhl et al. (2011) eine bessere Selbstkontrolle, eine verbesserte Selbstwahrnehmung und eine erhöhte Selbstwirksamkeit auf. Neben diesen psychologischen Variablen führt die PMR gemäß Vaitl zu einer Abnahme des Muskeltonus, zu kardiovaskulären Veränderungen, einer Abnahme der Atemfrequenz, einer abnehmenden Hautleitfähigkeit und zu elektrophysiologischen Veränderungen (Vaitl, 2009). Auf Grund seiner positiven Eigenschaften wird die PMR bei einer Vielzahl von Erkrankungen und Störungen eingesetzt (u.a. Schmerzerkrankungen, Magenbe-

schwerden, Bluthochdruck, Angsterkrankungen, Schlafstörungen (Rehfisch & Basler, 2007; Ruhl et al., 2011). Als Kontraindikationen werden für die PMR nur wenige Punkte aufgelistet: so gilt es das Verfahren bei schweren affektiven oder neurologischen Erkrankungen, akuten Psychosen, niedrigem Blutdruck, Herzerkrankungen, Atemwegserkrankungen und Diabetes mit Vorsicht anzuwenden, wobei eine Anwendung grundsätzlich meistens trotzdem möglich ist (Diezemann, 2011; Petermann & Pätel, 2009; Rehfisch & Basler, 2007; Ruhl et al., 2011). Besonders etabliert ist die PMR bei Schmerzerkrankungen, unter anderem bei der Migräne. Auf diesen Anwendungsbereich geht das nächste Kapitel ein und beschreibt den migränespezifischen Einsatz.

2.3.3.2 PMR in der Anwendung bei Migräne

Seit Anfang der 1970er Jahre wird die PMR in der Anwendung zur Migräneprophylaxe untersucht. Hintergrund ist die Annahme, dass Migränepatienten ein erhöhtes autonomes Arousal aufweisen, dem man mit systematischer Entspannung entgegensteuern kann (Litt, 1986).

Die erste Studie zum Einfluss von PMR auf den Verlauf der Migräneerkrankung wurde von Hay und Madders durchgeführt (1971). Sie vermittelten 98 Migränepatienten die PMR und erfassten die Auswirkungen auf die Häufigkeit, die Intensität und die Dauer der Kopfschmerzen. Bei 70 % der Patienten zeigte sich eine Abnahme der Symptomatik, bei 26 % ließ sich kein Effekt feststellen, bei vier Prozent eine Verschlechterung. Im Rahmen einer fast zeitgleich publizierten Untersuchung wurde der Einfluss von PMR im Vergleich zu einem behavioralen Trainingsprogramm untersucht (Mitchell & Mitchell, 1971). Auch hier stellte sich eine Symptomlinderung ein, die allerdings nicht signifikant war. Paully und Haskell (1975) konnten nach dem Einsatz von PMR zur Migräneprophylaxe ebenfalls eine Symptomlinderung bei einem Großteil (61 %) ihrer 51 untersuchten Patienten feststellen. Die Arbeitsgruppe um Edward Blanchard führte in den folgenden Jahren eine Reihe von Studien zu nicht-medikamentösen Ansätzen in der Migränetherapie durch, unter anderem zur PMR. In einem Vergleich zwischen Temperatur-Biofeedback, PMR und Kontrollgruppe zeigten sich Symptomlinderungen in beiden Interventionsgruppen, die bis zum Follow-up nach drei Monaten stabil waren (Blanchard, Theobald, Williamson, Silver & Brown, 1978). Diese Effekte dauerten bis zu einer weiteren Follow-up-Untersuchung nach einem Jahr an; auch nach diesem Zeitraum wurden noch klinische Verbesserungen hinsichtlich der Migränehäufigkeit, -dauer und -intensität sowie beim Medikamentenkonsum gefunden (Silver, Blanchard, Williamson, Theobald & Brown, 1979). In einer weiteren Follow-up-Auswertung nach fünf Jahren an zwölf Migränepatienten ließen sich noch immer stabile Effekte von PMR auf die Kopfschmerzsymptomatik zeigen (Blanchard, Appelbaum, Guarnieri, Morrill & Dentinger, 1987).

Allerdings ist die Verallgemeinerbarkeit dieser letzten Ergebnisse eingeschränkt. Durch die lange Zeitspanne konnten viele der ursprünglich Untersuchten nicht in der Studie gehalten werden, sodass die Anzahl der zuletzt Verbliebenen stark dezimiert war. Außerdem wurden nur jene Patienten in die Follow-up-Auswertungen aufgenommen, die zu den PMR-Respondern gehörten, also eine Reduktion der Migränesymptomatik um mindestens 50 % aufwiesen, was zu einem starken Selektionsbias geführt haben dürfte.

Zwei weitere Studien dieser Arbeitsgruppe konnten die Praktikabilität der PMR belegen; so war es möglich zu zeigen, dass sich die Wirksamkeit des Entspannungstrainings nicht verminderte, wenn es als Heimtraining mit minimalem Therapeutenkontakt eingesetzt wurde (Blanchard, Andrasik, Appelbaum et al., 1985; Jurish et al., 1983). Allerdings wurde eine altersabhängige Wirksamkeit der PMR gefunden: so zeigte sich, dass bei älteren Patienten eine geringere Kopfschmerzreduktion erreicht werden konnte als bei jüngeren (Blanchard, Andrasik, Evans & Hillhouse, 1985). Andere Arbeitsgruppen fanden ebenfalls präventive Effekte der PMR auf die Migräne (Attfield & Peck, 1979; Janssen & Neutgens, 1986; Lisspers & Öst, 1990; Williamson et al., 1984), wobei aus der Arbeit von Lisspers und Öst nicht hervorgeht, ob tatsächlich PMR vermittelt wurde. Janssen und Neutgens (1986) widmeten sich der Frage nach spezifischen Einflüssen verschiedener Entspannungstechniken auf unterschiedliche Kopfschmerzarten und vermittelten Patienten mit Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp und kombiniertem Kopfschmerz entweder Autogenes Training oder PMR. Die Techniken wurden in Kursen mit jeweils zwölf Sitzungen erlernt, wobei in jedem Kurs die Kopfschmerzarten vermischt waren. In dieser Arbeit zeigte sich beim Kopfschmerz vom Spannungstyp die PMR erfolgreicher als das Autogene Training, während bei der Migräne PMR und Autogenes Training gleich effektiv waren. Keine bedeutsame klinische Verbesserung der Migräne durch den Einsatz von PMR fanden Daly, Donn, Galliher und Zimmerman, 1983. Sie untersuchten 48 Patienten mit unterschiedlichen Kopfschmerzarten und wandten entweder Temperatur-Biofeedback, Elektromyografie- (EMG-) Biofeedback oder PMR an. Obwohl eine Abnahme der Migränesymptomatik bei allen Interventionen festgestellt wurde, erzielte die PMR die schlechtesten Verbesserungsraten.

Die Einschätzung der Ergebnisse dieser ersten Studien ist schwer. Das liegt zum einen daran, dass die inzwischen verwendete Kopfschmerzklassifikation der IHS in ihrer ersten Version erst ab 1988 vorlag (IHS, 1988), sodass man von keiner einheitlichen Diagnosefindung ausgehen kann (Penzien, Rains & Andrasik, 2002). Vielfach wurden auch verschiedene Kopfschmerzarten gleichzeitig untersucht, sodass es unmöglich ist zu schlussfolgern, wie ein bestimmtes Verfahren bei einer bestimmten Kopfschmerzart wirkt. Auch hinsichtlich der Ver-

besserungsraten wurden unterschiedliche Methoden genutzt, z.B. die Anzahl der klinisch verbesserten Patienten (mindestens 50 % Symptomreduktion), die subjektive Einschätzung der Patienten oder die Anzahl der Migräneattacken in einem bestimmten Zeitraum. Nicht alle Untersuchungen schlossen eine Kontrollgruppe mit ein und auch die Untersuchungsgruppen waren oft sehr klein.

In einer Metaanalyse fassten Holroyd und Penzien die Daten zusammen und verglichen den Effekt von Propranolol mit einer Kombination aus Entspannungstraining und Biofeedback auf die Migränesymptomatik. Das Ergebnis war spektakulär: so ließ sich zeigen, dass medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen annähernd dieselbe klinische Verbesserung erzielten (Holroyd & Penzien, 1990). Da nur Studien berücksichtigt wurden, in denen Entspannung und Biofeedback kombiniert durchgeführt wurden, lassen sich jedoch keine genauen Aussagen über die spezifischen Effekte von PMR ableiten.

Neuere Studien basieren in ihren Diagnosen auf der IHS-Klassifikation. Marcus, Scharff, Mercer und Turk (1998) untersuchten die Wirksamkeit physiotherapeutischer Übungen im Vergleich zu einer Kombination von PMR und Temperatur-Biofeedback an 30 bzw. 39 Migränapatientinnen. In der Entspannungsgruppe erlernten die Teilnehmerinnen in zwei Sitzungen Grundzüge der PMR, in zwei weiteren Sitzungen wurde Biofeedback durchgeführt. Für diese Gruppe konnte eine klinische Besserung von 51 % der Patientinnen gezeigt werden. Trotz der erzielten Erfolge muss einschränkend festgestellt werden, dass keine gute Darstellung des Entspannungstrainings erfolgte, sodass unklar bleibt, inwiefern tatsächlich PMR vermittelt wurde. Zudem ist das Training mit zwei Sitzungen sehr kurz gehalten.

Die schwedische Arbeitsgruppe um Fichtel führte Anfang der 2000er Jahre eine Reihe von Untersuchungen durch, die sich mit der Vermittlung von PMR und anderen Entspannungstechniken auf die Migräneprophylaxe bei Jugendlichen befassten. Die Ergebnisse aus sieben einzelnen Studien führten die Autoren 2005 in einer umfassenden Analyse zusammen (Larsson, Carlsson, Fichtel & Melin, 2005). In die Berechnungen gingen die Daten von 288 Jugendlichen ein. Es konnte gezeigt werden, dass sich PMR lindernd auf den Erkrankungsverlauf auswirkte, vor allem wenn die Entspannungstechnik von einem Therapeuten (anstatt z.B. einer Schulkrankenschwester) vermittelt wurde. Diese Effekte hielten bis zu den Follow-up-Erhebungen nach sechs bis zehn Monaten an. Dass sich die Anwendung von PMR bei Kindern und Jugendlichen bewährt, konnte die Arbeitsgruppe um Trautmann in ihrer Metaanalyse bestätigen (Trautmann, Lackschewitz & Kröner-Herwig, 2006).

D'Souza, Lumley, Kraft, und Dooley (2008) untersuchten die Wirkung von systematischer Entspannung auf die Symptomatik bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp, wobei

den Teilnehmern innerhalb von vier Wochen vier verschiedene Entspannungstechniken (PMR, Atementspannung, Autogenes Training und Imagination) vermittelt wurden. Die gefundenen Effekte auf die erhobenen Migränevariablen waren eher gering und vor allem auf die Intensität begrenzt. Abgesehen von der altershomogenen Stichprobe (Studenten), die nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation der Kopfschmerzpatienten ist, muss die Kürze der Interventionszeit gemessen an der Vielzahl der vermittelten Techniken kritisiert werden. Es ist zu bezweifeln, dass eine dieser Entspannungsmethoden in so kurzer Zeit hinreichend verinnerlicht werden kann (Bernstein & Borkovec, 2007).

Mullaly, Hall und Goldstein konnten in einem Vergleich von Biofeedback und Entspannung bei Patienten mit Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gute klinische Erfolge beider Interventionen aufzeigen (Mullally et al., 2009). Auch hier wird jedoch die konkrete Entspannungstechnik nicht beschrieben, zudem fehlen Angaben darüber, wie sich die unterschiedlichen Kopfschmerzarten auf die Gruppen verteilen.

Die methodisch aufwändigste Arbeit wurde 2011 von Varkey und Kollegen publiziert (Varkey, Cider, Carlsson & Linde, 2011). Drei Methoden zur Migräneprophylaxe wurden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft und verglichen, nämlich Ausdauersport, Topiramat und Entspannungstraining. Pro Gruppe nahmen 30 bis 31 Migränepatienten teil. Sofern es möglich war, erfolgte die Untersuchung und die Verabreichung der Intervention verblindet. Es zeigten sich in allen Gruppen signifikante Symptomlinderungen hinsichtlich der Migränehäufigkeit, wobei es statistisch keinen Unterschied bedeutete, welche Form der Prophylaxe angewendet wurde. Bei dem Entspannungstraining handelte es sich allerdings nicht um reine PMR.

Zusammengefasst lässt sich auf Grund der vorgestellten Studien ein Effekt der PMR auf verschiedene Migräneparameter annehmen. Es muss jedoch festgehalten werden, dass es eine Reihe von Einschränkungen bei dieser Schlussfolgerung gibt. So sind die Studien, die sich explizit mit dem Einfluss der PMR auf die Migräne befassten, vor der Entwicklung der IHS-Klassifikation entstanden. Die daraus resultierenden Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse wurden bereits oben diskutiert. In den neueren Untersuchungen wurde Entspannung oftmals als Kontrollintervention genutzt, um die Wirksamkeit eines weiteren Verfahrens zu prüfen. Da sehr häufig keine genauen Angaben zu der im Einzelnen vermittelten Entspannungstechnik gemacht wurden und zudem oft mehrere Kopfschmerzarten vermischt wurden, lässt sich trotz großem Forschungsaufwand noch immer nicht mit hinreichender Sicherheit die Wirkung der PMR bei Migräne beschreiben. Mit der Arbeit von Varkey et al.

liegt jedoch eine sehr gute Untersuchung vor, die einen Effekt von Entspannungstraining vergleichbar mit dem von Topiramate zeigen konnte.

Geht man davon aus, dass sich unterschiedliche Entspannungstechniken nicht spezifisch auswirken und somit in ihrer Effektivität gleichzusetzen sind, lässt sich anhand von Metaanalysen ein ähnliches Bild zeichnen. Die erste Metaanalyse zu nicht-medikamentösen Verfahren bei Migräne wurde von Blanchard und Kollegen durchgeführt (Blanchard, Andrasik, Ahles, Teders & Okeefe, 1980). Sie fanden eine durchschnittlich ca. 53-prozentige Reduktion der Migräne durch Entspannungsverfahren. Dass verhaltenstherapeutische Ansätze ähnlich wirksam sind wie eine medikamentöse Prophylaxe, fanden Holroyd und Penzien (1990). Goslin und Kollegen (1999) führten die erste Metaanalyse unter Angabe der Effektstärken durch. Sie schlossen 39 Studien in ihre Untersuchung ein. Ein wichtiges Ergebnis war, dass Entspannungstraining (hauptsächlich PMR, Autogenes Training und Mediation) mit einer Effektstärke von .55 bzw. einer klinischen Besserungsrate von 41 % moderate Effekte in der Migräneprophylaxe aufwies. Aus dieser Arbeit ging eine Leitlinie für behaviorale und körperliche Therapien bei Migräne hervor (Campbell et al., 2000), die den Entspannungsverfahren die Evidenzklasse A in der Prävention von Migräne zuwies.

Die jüngste Metaanalyse zur Thematik wurde 2007 veröffentlicht (Nestoriuc & Martin, 2007). In diese Analyse gingen 55 Studien ein. Auch diese Autorinnen fanden mittlere Effektstärken für Entspannungstechniken und konnten zudem zeigen, dass sich oft eine Steigerung der Effekte bei der Follow-up-Messung verglichen mit der post-Messung ergab.

Die empirische Basis für Aussagen zu möglichen Wirkmechanismen ist recht gering. Auf Einzelstudienbene wurde sich hierzu kaum geäußert. Die grundlegende Annahme ist ein durch die Entspannung herabgesetztes autonomes Arousal (Gauthier, Lacroix, Cote, Doyon & Drolet, 1985; Nicholson, 2010; Sargent, Solbach, Coyne, Spohn & Segerson, 1986) und eine erhöhte Selbsteffizienz (Nestoriuc & Martin, 2007). In einer deutlich älteren Arbeit wurde auf Mediatoren der Wirkung von Entspannung ausführlich eingegangen (Litt, 1986). Diskutiert wurde hier ein möglicher Einfluss von Entspannung auf den Neurotransmitterstoffwechsel (v.a. Serotonin), auf kognitive Einflüsse (erlebte Kontrolle, Selbstwirksamkeit), auf die erlebte soziale Unterstützung (durch den Therapeuten) sowie eine Vermittlung des Effekts über Erwartungs- und Placebo-Effekte. Kropp und Niederberger (2005) führten zusätzlich eine durch Ablenkung vom Schmerz entstehende verstärkte Aktivierung im periaqueductalen Grau an, eine Hirnregion, der eine große Rolle in der Schmerzmodulation zugeschrieben wird (Somborski & Bingel, 2010). Nach aktuellem Stand der Forschung ist man weit davon ent-

fernt die Wirkmechanismen behavioraler Interventionen zu verstehen, was sich letztlich erst mit genauer Kenntnis der Pathophysiologie der Migräne ändern kann.

In keiner der Untersuchungen wurden Überlegungen zu einer möglichen Wirkung der Entspannung über einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem angestellt, was angesichts der oben beschriebenen Studien zum Einfluss prophylaktischer Migränetherapien auf die CNV eine Forschungslücke darstellt.

Da noch keine Untersuchungen zu Einflüssen von PMR auf zentralnervöse Prozesse bei Migränepatienten vorhanden sind, wird der folgende Abschnitt über allgemeine Erkenntnisse zum Einfluss von Entspannung auf Gehirnprozesse aufklären.

2.3.3.3 Auswirkungen von PMR auf die zentrale Informationsverarbeitung

Warrenburg und Kollegen untersuchten die Auswirkungen von Meditation und PMR auf verschiedene physiologische Variablen, wie die Atmung, die Herzrate, den Muskeltonus und die Schlafaktivität im EEG (Warrenburg, Pagano, Woods & Hlastala, 1980). Drei Gruppen wurden untersucht: neun Meditationserfahrene, neun PMR-Erfahrene und neun Probanden, die kürzlich die PMR erlernt hatten. Die Autoren konnten eine leichte Verlangsamung der Atmung und der Herzrate, eine abnehmende Muskelaktivität sowie einen moderaten Anteil der Schlafstadien eins und zwei im EEG (Vertexzacken, theta-Aktivität) feststellen, wobei sich die Gruppen nicht voneinander unterschieden. Es zeichnete sich aber eine – statistisch nicht signifikante – Tendenz eines größeren Anteils an Merkmalen des zweiten Schlafstadiums unter Anwendung von PMR bei den erfahrenen Teilnehmern ab. Die Entspannungsreaktion zeigte sich somit auf verschiedenen Ebenen, das zentrale Nervensystem eingeschlossen, war aber nicht spezifisch für die jeweiligen Verfahren. Der Einfluss von PMR auf den alpha-Anteil im EEG unter einer Stress-Bedingung wurde in einer fast zeitgleich durchgeführten Untersuchung getestet (Lehrer, Schoicket, Carrington & Woolfolk, 1980). Es wurde die Anwendung von Meditation (N = 10) und PMR (N = 10) mit einer Kontrollgruppe (N = 12) verglichen, wobei die Probanden unter Anwendung der Entspannungstechnik versuchen sollten mehrere sehr laute Töne auszuhalten. Als Zeichen vermehrter Entspannung erwarteten die Autoren einen erhöhten alpha-Anteil im EEG. Dieser war bei der PMR-Gruppe nicht erhöht; der Nachweis einer zentralen Wirkung von PMR blieb also aus. Ebenfalls keine Auswirkungen der Anwendung von PMR auf den alpha-Anteil im EEG fanden Gaylord, Orme-Johnson, und Travis (1989).

In einer neueren Untersuchung wurde der Einfluss einer Entspannungstechnik auf das alpha- und das theta-Frequenzspektrum untersucht (Jacobs & Friedman, 2004). 20 Probanden führten über sechs Wochen täglich eine Entspannungsübung mit Hilfe einer CD durch, 16 Kon-

trollprobanden hörten täglich Entspannungsmusik. Während der EEG-Messung sollten die Teilnehmer entweder die Entspannungs- oder die Musik-CD anhören. Es zeigte sich eine Zunahme der theta-Aktivität, die die Autoren als Reduktion des kortikalen Arousals interpretierten. Die vorgestellten Studien zur Wirkung von Entspannungstechniken auf das Spontan-EEG zeigen, dass sich bei Gesunden durch Anwendung dieser Techniken zentralnervöse Veränderungen einstellen.

Zum Einfluss von PMR auf ereigniskorrelierte Potenziale wie die CNV liegen bislang keine Studien vor. Zur Einschätzung möglicher Effekte muss man daher auf die vielen Arbeiten zur Wirkung von Meditation auf EKPs ausweichen. In den zahlreichen Untersuchungen fanden sich Änderungen in der Latenz und Amplitude verschiedener Potenziale (Cahn & Polich, 2006). Zur CNV listen Cahn und Polich lediglich vier Studien auf, wobei unterschiedliche Ergebnisse ermittelt wurden. Es lässt sich aber schlussfolgern, dass die CNV durch Meditation beeinflusst wird, was Cahn und Polich dahingehend interpretieren, dass die Aufmerksamkeitszuwendung unter Anwendung von Meditation verstärkt wird.

2.4 Zusammenfassung des theoretischen Hintergrunds

Im zweiten Kapitel dieser Arbeit wurde deutlich, welche enorme Bedeutung die Migräneerkrankung hat, sowohl hinsichtlich ihrer Verbreitung als auch der sie begleitenden Beeinträchtigungen. Trotz jahrzehntelanger Forschung ist die genaue Pathophysiologie nicht geklärt. Einigkeit herrscht darüber, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, welches genetische Voraussetzungen, neuronale Prozesse, vaskuläre Ereignisse und Umgebungseinflüsse beinhaltet. Ein besonders markantes Merkmal von Migränepatienten sind auf elektrophysiologischer Ebene eine erhöhte Amplitude sowie eine fehlende Habituation der Contingenten Negativen Variation, einem kortikalen Gleichspannungspotenzial. Zahlreiche Studien befassten sich mit der CNV in verschiedenen Kontexten der Migräne. So konnte unter anderem eine Normalisierung der CNV unter verschiedenen prophylaktischen Therapien gezeigt werden. Bislang wurde eine etablierte präventiv wirkende Migränebehandlung dabei ausgeklammert: die Progressive Muskelrelaxation. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, das klinisch sehr weit verbreitet ist und dem auf Grund der Studienlage die Evidenzklasse A in der Migräneprophylaxe zugewiesen wurde.

Bei genauer Betrachtung der vorhandenen Literatur stellt sich heraus, dass erstens die meisten Arbeiten zur Anwendung der PMR bei Migräne sehr alt sind und dass zweitens die Wirkmechanismen weitgehend ungeklärt sind. So bleibt bislang offen, ob sich unter Anwendung der PMR eine Normalisierung der CNV finden lässt, ähnlich wie es bei anderen prophylaktischen Maßnahmen der Fall ist. Die Wirkung von PMR auf Informationsverarbeitungsprozesse im

Gehirn lässt sich auch nicht aus Studien an Gesunden ableiten, denn auch Arbeiten zum Einfluss von PMR auf das zentrale Nervensystem bei nichterkrankten Kontrollpersonen fehlen bisher.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel diese Lücken zu schließen. Zum einen soll die klinische Wirksamkeit der PMR bei Migräne bestätigt, zum anderen untersucht werden, welche Veränderungen sich möglicherweise durch die regelmäßige Anwendung der PMR in der CNV zeigen. Im folgenden Abschnitt wird auf die konkreten Fragestellungen eingegangen.

3 Fragestellungen und Hypothesen

Auf der Grundlage der im zweiten Kapitel vorgestellten Befunde soll an Migränepatienten und gesunden Kontrollprobanden die Anwendung der Progressiven Muskelrelaxation untersucht werden. Zu diesem Zweck sind drei Messzeitpunkte vorgesehen: vor dem PMR-Training (t1), nach dem PMR-Training (t2) und drei Monate nach Beendigung des PMR-Trainings (t3). Neben einer möglichen interventionsbedingten Veränderung der Migränesymptomatik steht die Ausprägung verschiedener Parameter der CNV im Vordergrund. Auf Grund der in Kapitel 2 dargestellten Befunde bezieht sich die vorliegende Untersuchung auf die Gesamt-CNV, die frühe Komponente der CNV und auf die Habituation der iCNV, also auf jene Komponenten der CNV, in denen Veränderungen zu erwarten sind.

Es sollen insbesondere folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Lässt sich eine klinische Wirksamkeit eines sechswöchigen PMR-Trainings bei Migräne nachweisen?
- Zeigen sich Effekte eines PMR-Trainings auf psychologische Variablen wie Angst, Depression, Stressverarbeitung und gesundheitsbezogene Lebensqualität?
- Lassen sich bekannte Befunde zur Erhöhung der CNV-Amplitude und zur fehlenden Habituation bei Migränepatienten replizieren?
- Normalisieren sich bei Migränepatienten abweichende CNV-Parameter nach einem sechswöchigen Training der PMR?
- Bleiben die gegebenenfalls auftretenden klinischen und elektrophysiologischen Effekte des PMR-Trainings über einen Zeitraum von drei Monaten stabil?
- Wie wirkt sich das PMR-Training auf die CNV-Parameter gesunder Personen aus?

3.1 Inhaltliche und statistische Hypothesen

Hypothese 1: Klinische Effekte eines PMR-Trainings bei Migräne

1.1) Es ist zu erwarten, dass die Anzahl der Migräneattacken pro Monat im Verlauf der Untersuchung bei denjenigen Migränepatienten abnimmt, die ein PMR-Training erhalten. Die monatliche Attackenanzahl sinkt in dieser Gruppe signifikant von t1 bis zu t3, während sie in der Gruppe der Migränepatienten ohne PMR-Training stabil bleibt.

H0: Keine Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit und Intervention

H1: Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit und Intervention

1.2) Es ist zu erwarten, dass die Anzahl der Migränetage pro Monat im Verlauf der Untersuchung bei denjenigen Migränepatienten abnimmt, die ein PMR-Training erhalten. Die monatlichen Migränetage nehmen in dieser Gruppe signifikant von t1 bis zu t3 ab, während sie in der Gruppe der Migränepatienten ohne PMR-Training stabil bleiben.

H0: Keine Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit und Intervention

H1: Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit und Intervention

Hypothese 2: Auswirkungen des PMR-Trainings auf psychologische Parameter

2.1) Es ist zu erwarten, dass die Ängstlichkeits- und Depressivitätswerte bei den Personen abnehmen, die ein PMR-Training erhalten. Die Summenscores im HADS-D nehmen von t1 bis t3 bei den Gruppen mit PMR-Training ab, während sie bei den anderen Gruppen stabil bleiben.

H0: Keine Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

H1: Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

2.2) Es ist zu erwarten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den Personen zunimmt, die ein PMR-Training erhalten. Die Summenscores im SF-12 nehmen von t1 bis t3 bei den Gruppen mit PMR-Training zu, während sie bei den anderen Gruppen stabil bleiben.

H0: Keine Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

H1: Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

2.3.1) Es ist zu erwarten, dass die positiven Stressverarbeitungsstrategien bei den Personen zunehmen, die ein PMR-Training erhalten. Der Summenscore der positiven Stressverarbeitungsstrategien im SVF 78 nimmt von t1 bis t3 bei den Gruppen mit PMR-Training zu, während er bei den anderen Gruppen stabil bleibt.

H0: Keine Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

H1: Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

2.3.2) Es ist zu erwarten, dass die negativen Stressverarbeitungsstrategien bei den Personen abnehmen, die ein PMR-Training erhalten. Der Summenscore der negativen Stressverarbeitungsstrategien im SVF 78 nimmt von t1 bis t3 bei den Gruppen mit PMR-Training ab, während er bei den anderen Gruppen stabil bleibt.

H0: Keine Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

H1: Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

Hypothese 3: Elektrophysiologische Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden

3.1) Es ist zu erwarten, dass sich Migränepatienten vor dem PMR-Training (t1) von gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich der Amplitude der frühen Komponente der CNV (iCNV) unterscheiden. Bei Migränepatienten ist die zu t1 gefundene gemittelte Amplitude der iCNV signifikant höher als bei gesunden Kontrollprobanden.

H0: $\mu_{\text{Mig}}(\text{iCNV}) = \mu_{\text{Kon}}(\text{iCNV})$

H1: $\mu_{\text{Mig}}(\text{iCNV}) > \mu_{\text{Kon}}(\text{iCNV})$

3.2) Es ist zu erwarten, dass sich Migränepatienten vor dem PMR-Training (t1) von gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich der Amplitude der Gesamt-CNV (oCNV) unterscheiden. Bei Migränepatienten ist die zu t1 gefundene gemittelte Amplitude der oCNV signifikant höher als bei gesunden Kontrollprobanden.

H0: $\mu_{\text{Mig}}(\text{oCNV}) = \mu_{\text{Kon}}(\text{oCNV})$

H1: $\mu_{\text{Mig}}(\text{oCNV}) > \mu_{\text{Kon}}(\text{oCNV})$

3.3) Es ist zu erwarten, dass sich Migränepatienten vor dem PMR-Training (t1) von gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich der Habituation der frühen Komponente der CNV (iCNV) unterscheiden. Bei Migränepatienten ist der zu t1 ermittelte Habituationkoeffizient der iCNV signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollprobanden. Als Habituationkoeffizient wird die Steigung der Regressionsgeraden der iCNV-Amplituden über 8 Blöcke hinweg definiert.

$$H0: \mu_{\text{Mig}}(\text{HabKoeff}) = \mu_{\text{Kon}}(\text{HabKoeff})$$

$$H1: \mu_{\text{Mig}}(\text{HabKoeff}) < \mu_{\text{Kon}}(\text{HabKoeff})$$

Hypothese 4: Elektrophysiologische Normalisierung nach dem PMR-Training bei Migränepatienten

4.1) Es ist zu erwarten, dass sich eine zu t1 gefundene Erhöhung der frühen Komponente der CNV (iCNV) in der Gruppe der Migränepatienten mit PMR-Training zu t2 normalisiert und bis zu t3 stabil bleibt. Die gemittelte Amplitude der iCNV nimmt bei den Migränepatienten mit einem PMR-Training von t1 zu t2 signifikant ab und bleibt bis zu t3 stabil, während sich bei Migränepatienten ohne PMR-Training keine Veränderungen einstellen.

H0: Keine Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

H1: Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

4.2) Es ist zu erwarten, dass sich eine zu t1 gefundene Erhöhung der Gesamt-CNV (oCNV) in der Gruppe der Migränegruppe mit PMR-Training zu t2 normalisiert und bis zu t3 stabil bleibt. Die gemittelte Amplitude der oCNV nimmt bei den Migränepatienten mit einem PMR-Training von t1 zu t2 signifikant ab und bleibt bis zu t3 stabil, während sich bei Migränepatienten ohne PMR-Training keine Veränderungen einstellen.

H0: Keine Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

H1: Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

4.3) Es ist zu erwarten, dass sich eine zu t1 gefundene fehlende Habituation der frühen Komponente der CNV (iCNV) in der Gruppe der Migränepatienten mit PMR-Training zu t2 normalisiert und bis zu t3 stabil bleibt. Der Habituationskoeffizient der iCNV nimmt bei den Migränepatienten mit einem PMR-Training von t1 zu t2 signifikant zu und bleibt bis zu t3 stabil, während sich bei Migränepatienten ohne PMR-Training keine Veränderungen einstellen. Als Habituationskoeffizient wird die Steigung der Regressionsgeraden der iCNV-Amplituden über 8 Blöcke hinweg definiert.

H0: Keine Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

H1: Haupt- und Interaktionseffekte für Zeit, Diagnose und Intervention

4 Methoden

Im Folgenden wird eine Darstellung der Untersuchungsmethoden gegeben. Nach einer Beschreibung des Studiendesigns und einer detaillierten Beschreibung der Stichprobe erfolgt die Übersicht über die unabhängigen und abhängigen Variablen und ihre Operationalisierung. Es folgen Angaben zum Versuchsplan und dem Untersuchungsablauf und schließlich eine Darstellung der statistischen Methoden.

4.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung hat zum Ziel klinische und elektrophysiologische Effekte von PMR bei Migränepatienten zu zeigen. Neben einer Interventionsgruppe mit Migränepatienten wurde eine Kontrollgruppe, ebenfalls mit Migräneerkrankten, aufgenommen, um Effekte wie z.B. die Regression zur Mitte kontrollieren zu können. Um migränetypische CNV-Veränderungen einschätzen zu können, wurden zusätzlich gesunde Kontrollprobanden untersucht. Um auch bei ihnen mögliche Effekte des PMR-Trainings einschätzen zu können, wurde zusätzlich eine Gruppe mit Gesunden eingeschlossen, die kein PMR-Training durchführte. Die Erhebung der Kopfschmerzdaten erfolgte im gesamten Zeitraum der Untersuchung, die Messung der CNV (Kapitel 4.3.2.1) sowie die Erhebung der Fragebogendaten (Kapitel 4.3.2.3 bis 4.3.2.7) erfolgte vor Beginn und nach Beendigung des PMR-Kurses sowie drei Monate nach Abschluss des Kurses. Für die Migränepatienten wurde eine Baseline-Erhebung der Kopfschmerzen von mindestens vier Wochen vor der ersten Messung durchgeführt. Die folgende Abbildung veranschaulicht den Studienaufbau.

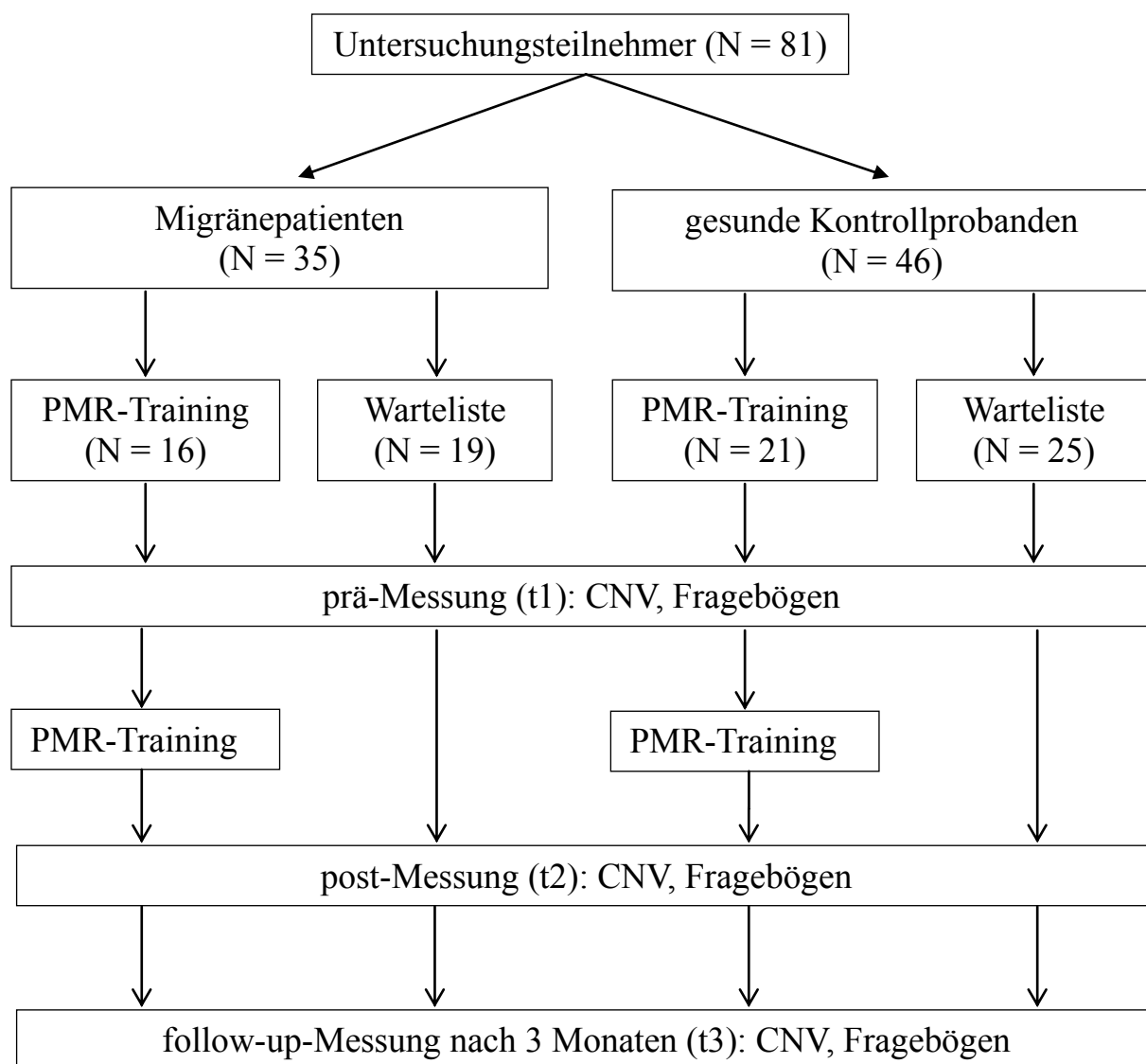


Abbildung 6. Studienaufbau zur Untersuchung der Effekte von PMR auf verschiedene elektrophysiologische, klinische und psychologische Parameter bei der Migräneerkrankung.

Für die vorliegende Untersuchung der oben dargestellten Hypothesen ergibt sich somit ein 2 x 2 x 3-Design (Diagnose x Intervention x 3 Messzeitpunkte).

4.2 Stichprobe

4.2.1 Fallzahlschätzung

Der Stichprobenumfang wurde mit folgenden Parametern bestimmt:

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.20$$

Hypothese 1 und 2: Effekte eines PMR-Trainings auf die Migränehäufigkeit und psychologische Parameter.

Bei der Anwendung von PMR bei Migräne geht man von mittleren Effekten für die Reduktion von Migränehäufigkeit und psychiatrischen Symptomen aus (Goslin et al., 1999; Nestoriuc & Martin, 2007).

Nach Anwendung der folgenden Formel (Rasch, Fries, Hofmann & Naumann, 2014, S. 76) ergibt sich ein Stichprobenumfang pro Gruppe von $N = 31$.

$$N = \frac{\lambda_{df;\alpha;1-\beta}}{\Phi_{\text{unabhängig}}^2} \cdot \frac{(1-\bar{r})}{p} \quad \text{mit} \quad \Phi_{\text{unabhängig}}^2 = \frac{\Omega_{\text{unabhängig}}^2}{1 - \Omega_{\text{unabhängig}}^2}$$

Anmerkung. λ : Nonzentralitätsparameter, Φ^2 : Varianzquotient ϕ^2 , r : mittlere Korrelation zwischen den Messzeitpunkten, p : Anzahl der Messzeitpunkte, Ω = Varianzquotient Ω^2

$$N = \frac{\lambda_{df=2;\alpha=0,05;0,80}}{\frac{\Omega^2}{1 - \Omega^2}} \cdot \frac{(1-\bar{r})}{p} = \frac{9,63}{\frac{0,06}{1 - 0,06}} \cdot \frac{(1-0,4)}{3} = \frac{9,63}{0,064} \cdot \frac{0,6}{3} = 30,1$$

Hypothese 3: Elektrophysiologische Unterschiede zwischen Migränpatienten und Gesunden.

Hinsichtlich der iCNV wurden im Vergleich zwischen Migränpatienten und Gesunden große Effekte gefunden (Kropp et al., 2005, Kropp et al., 2014).

Der Stichprobenumfang pro Gruppe beträgt somit $N = 20$ (Bortz, 1999, S. 140).

Hypothese 4: Elektrophysiologische Normalisierung durch ein PMR-Training bei Migränpatienten.

Für die vierte Hypothese liegen in der Literatur noch keine Daten vor. Als Orientierung dienen die in Kapitel 2.2.3.5 dargestellten Untersuchungen zum Einfluss prophylaktischer Migränetherapien auf verschiedene CNV-Parameter. Es wurden Stichprobenumfänge von $N = 9$ bis $N = 25$ pro Gruppe gewählt.

Da alle Hypothesen mit derselben Stichprobe geprüft werden, wird ein Stichprobenumfang von $N = 31$ angestrebt.

4.2.2 Rekrutierung und Aufnahmekriterien

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Aushänge in Einkaufspassagen, Flyer bei Ärzten, einen Zeitungsartikel der örtlichen Tageszeitung sowie die Meldung in einem per E-Mail verschickten universitätsinternen Newsletter (siehe Anhänge B bis E). Entsprechend den Empfehlungen für klinische Studien zu nicht-medikamentösen oder medikamentösen Thera-

pieverfahren bei Migräne (Penzien et al., 2005; Tfelt-Hansen et al., 2012) galten folgende Einschlusskriterien für Migränepatienten für die Aufnahme in die Studie:

- Migränediagnose nach IHS-Kriterien
- 2 bis 8 Migräneattacken pro Monat
- weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat
- Erkrankungsdauer vor Studienbeginn mindestens ein Jahr
- Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt festgelegt:

- Nichterfüllen der Einschlusskriterien
- medikamentöse oder nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe
- psychiatrische oder neurologische Komorbidität
- chronische körperliche Erkrankung
- regelmäßige Medikamenteneinnahme (außer Akutbehandlung der Migräne)
- Medikamentenübergebrauch
- regelmäßiges Praktizieren von Entspannungstechniken
- Schwangerschaft
- der deutschen Sprache nicht mächtig

Als gesunde Kontrollprobanden wurden Personen ohne Migräneerkrankung in die Untersuchung aufgenommen. Es wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- körperliche, psychiatrische oder neurologische Erkrankung
- regelmäßige Medikamenteneinnahme
- regelmäßiges Praktizieren von Entspannungstechniken
- Schwangerschaft
- Familienangehörige mit Migräneerkrankung
- der deutschen Sprache nicht mächtig

Nach der Kontaktaufnahme eines Interessenten wurde ein Telefontermin vereinbart. In diesem Gespräch wurden die Ein- und Ausschlusskriterien erfragt (siehe Anhang F) und ein Gesprächstermin für eine genaue Information des potentiellen Probanden vereinbart (siehe Anhang G). Das Gespräch fand entweder persönlich oder ebenfalls telefonisch statt. In diesem zweiten Gespräch wurde der Interessent ausführlich über die Studie, die Ziele und mögliche Risiken informiert. Zudem wurde die Diagnose mittels Überweisung durch einen Neurologen oder durch das Gespräch mit einem psychologischen Kopfschmerzexperten des Instituts veri-

fiziert. Anschließend gaben die Teilnehmer ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung (siehe Anhang H).

Auf die oben dargestellten Informationen hin meldeten sich in dem Zeitraum von September 2012 bis November 2013 insgesamt 139 Interessenten am Institut. Von ihnen kamen 22 auf Grund der Ausschlusskriterien nicht für die Studie in Frage, 15 Weitere hatten nach einer ersten Information kein Interesse mehr. Insgesamt wurden 102 Teilnehmer für die Untersuchung zugelassen, 52 Migränepatienten und 50 Gesunde.

Nach der endgültigen Aufnahme wurden die Probanden quasi-randomisiert entweder der PMR-Bedingung oder der Warteliste zugewiesen. Die Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Teilnehmer sowie wichtige demografische und krankheitsbezogene Variablen.

Tabelle 2

Darstellung wichtiger demografischer und krankheitsbezogener Variablen der Untersuchungsteilnehmer. Angegeben sind die Mittelwerte und in der Klammer Prozentangaben bzw. die Irrtumswahrscheinlichkeiten bei der Signifikanzprüfung.

	Migräne mit PMR (Gruppe 1)	Migräne ohne PMR (Gruppe 2)	gesund mit PMR (Gruppe 3)	gesund ohne PMR (Gruppe 4)	Sign. (zweiseitig)
N	16	19	21	25	
Alter	36,4	33,8	37	37,2	n.s. (.79)
männlich (%)	3 (18,8)	1 (5,3)	5 (23,8)	7 (28)	n.s. (.28)
weiblich (%)	13 (81,3)	18 (94,7)	16 (76,2)	18 (72)	n.s. (.28)
Erkrankungsdauer (Monate)	136,5	135,68	-	-	n.s. (.98)
Migräne ohne Aura (%)	10 (62,5)	14 (73,7)	-	-	n.s. (.36)
Migräne mit Aura (%)	6 (37,5)	5 (26,3)	-	-	n.s. (.36)
Anzahl der Migräne- attacken	3,81	3,47	-	-	n.s. (.56)

Anmerkung. Sign.: Signifikanz, n.s.: nicht signifikant

4.2.3 Drop-out

Mehrere Untersuchungsteilnehmer schieden im Verlauf der Untersuchung aus oder wurden nach Beendigung des PMR-Kurses aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Letzteres betraf aus jeder Migränegruppe fünf Teilnehmer, weil sie in den zwei Tagen vor oder nach einer CNV-Messung einen Migräneanfall erlitten hatten und es nicht möglich war diese Messungen

nachzuholen. Vor dem Hintergrund der Periodizität der CNV (Kropp & Gerber 1998) galten diese CNV-Ableitungen als nicht interpretierbar.

Insgesamt 11 Teilnehmer schieden aus persönlichen Gründen aus der Untersuchung aus (Migräne mit PMR: 6, Migräne ohne PMR: 1, gesund mit PMR: 4, gesund ohne PMR: 0). Sofern die betreffenden Personen hierfür Gründe angaben, wurden viermal der hohe zeitliche Aufwand genannt und einmal der Wechsel des Wohnorts. Sechs weitere Personen waren nicht mehr erreichbar.

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Drop-outs im Vergleich zu den verbliebenen Probanden in Bezug auf wichtige demografische und erkrankungsbezogene Variablen. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Drop-outs und den verbliebenen Probanden hinsichtlich der Migränehäufigkeit. So zeigte sich, dass diejenigen, die ihre Teilnahme abbrachen, signifikant weniger Migräneattacken pro Monat erlitten.

Tabelle 3

Darstellung wichtiger demografischer und krankheitsbezogener Variablen der Drop-outs im Vergleich zu den in der Studie Verbliebenen. Angegeben sind die Mittelwerte und in der Klammer Prozentangaben bzw. die Irrtumswahrscheinlichkeiten bei der Signifikanzprüfung.

	Studie beendet	Drop-out	Sign.
N Migränepatienten (5)	35 (67,3)	17 (32,7)	
N gesamt (%)	81 (79,4)	21 (20,6)	
Alter	36,2	36,5	n.s. (.9)
männlich (%)	16 (19,8)	7 (33,3)	n.s. (.24)
weiblich (%)	65 (80,2)	14 (66,6)	n.s. (.15)
Erkrankungsdauer (Monate)	136,06	153,88	n.s. (.5)
Migräne ohne Aura (%)	26 (74,3)	12 (70,6)	n.s. (.51)
Migräne mit Aura (%)	9 (25,7)	5 (29,4)	n.s. (.51)
Anzahl der Migräneattacken	3,36	2,75	sign. (.02)

Anmerkung. Sign.: Signifikanz, n.s.: nicht signifikant

4.3 Variablen

4.3.1 Unabhängige Variablen

Aus den im Kapitel 2 dargestellten Befunden ergaben sich für die vorliegende Untersuchung zwei unabhängige Gruppenvariablen: das Vorhandensein einer Migränediagnose sowie die Durchführung eines Trainings der Progressiven Muskelrelaxation. Es ergab sich somit ein vierarmiges Untersuchungsdesign (siehe Abschnitt 4.1) mit den Gruppen 1 (Migränepatienten mit PMR-Training), 2 (Migränepatienten ohne PMR-Training), 3 (Gesund mit PMR-Training) und 4 (Gesund ohne PMR-Training).

4.3.1.1 Migränediagnose

Aus den oben dargestellten Kriterien ergab sich die Zuweisung eines Probanden entweder zur Gruppe der Migränepatienten oder zur Gruppe der gesunden Kontrollprobanden.

4.3.1.2 Durchführung eines PMR-Trainings

Als zweite Gruppenvariable wurde der Faktor *Intervention* mit den Bedingungen *Durchführung eines PMR-Trainings* und *Warteliste* gewählt.

Das PMR-Training orientierte sich an dem Handbuch von Bernstein und Borkovec (2007). Die Autoren empfehlen eine Vermittlung des Entspannungsverfahrens in einem zehn Sitzungen umfassenden Kurs. Aus Gründen der Durchführungsökonomie und zur Gewährleistung der Studienadhärenz wurde dieses Vorgehen auf sechs Sitzungen reduziert. Als Orientierung hierfür dienten die Anzahl der Sitzungen in anderen Studien zu PMR bei Migräne und die von Bernstein und Borkovec (2007) vorgeschlagenen inhaltlichen Schwerpunkte, die sich gut auf sechs Kursteile verteilen ließen.

Der Kurs wurde in Gruppentreffen mit jeweils fünf bis zehn Teilnehmern durchgeführt. Die unterschiedliche Gruppenstärke ergab sich aus den sehr unterschiedlichen Kurszeiten, um allen Interessierten eine Teilnahme zu ermöglichen. In jedem Kurs befanden sich sowohl Migränepatienten als auch Gesunde. Die Kurse fanden in unterschiedlichen Seminarräumen der Universitätsmedizin Rostock statt.

Zu Beginn der ersten Sitzung erhielten alle Teilnehmer ihr Kursmaterial, bestehend aus einer Broschüre mit einer allgemeinen Beschreibung der PMR und der Inhalte der einzelnen Sitzungen (Anhang I) sowie einer Audio-CD mit den Instruktionen zur Unterstützung der Übungen zu Hause. Zusätzlich erhielten sie ein Kursprotokoll, in welchem die zu Hause durchgeführten Übungen dokumentiert werden sollten (Anhang J).

Die erste Sitzung bestand aus einem theoretischen Teil, gefolgt von einer Einführung in die *Langversion* der PMR. Den Teilnehmern wurden ein kurzer Abriss der Entwicklung des Ver-

fahrens und der Grundgedanke speziell dieser Entspannungstechnik nahegebracht. Gerichtet an die Migränepatienten erfolgte eine Beschreibung der bekannten Wirkmechanismen der PMR bei Migräne. Die gesunden Teilnehmer erfuhren von allgemeinen Wirkmechanismen und von speziellen Problemen, bei denen PMR helfen kann (z.B. Schlafstörungen, Prüfungsangst). Nach dieser grundsätzlichen Einführung lernten die Teilnehmer die 16 Muskelgruppen kennen und übten die Anspannung der einzelnen Partien. Im Anschluss wurde die Langversion der PMR ausprobiert und nach deren Beendigung nach den Erfahrungen der Teilnehmer gefragt. Bei eventuell auftretenden Problemen (z.B. Schmerzen in einzelnen Muskelgruppen, Probleme bei der Anspannung) wurde sofort nach einer Lösung gesucht. Die Entspannungsübung wurde (wie auch alle folgenden Übungen und die Übungen zu Hause) im Sitzen durchgeführt um eine Übertragbarkeit auf alltägliche Situationen zu erleichtern. Zum Abschluss der ersten Sitzung wurden die Teilnehmer angehalten die Langversion mindestens einmal täglich zu üben.

Die folgenden drei Sitzungen waren jeweils sehr ähnlich aufgebaut. Nach einer Schilderung der Erfahrungen mit der in der Woche zuvor gelernten Übung wurde die nächste Version besprochen und praktisch erprobt. Nach der praktischen Durchführung bekam erneut jeder Teilnehmer die Möglichkeit sich zu möglichen Entspannungserfolgen oder Problemen zu äußern. In der zweiten Sitzung wurde eine Verkürzung der Langversion auf *sieben Muskelgruppen*, in der dritten Sitzung auf *vier Muskelgruppen* vermittelt. Ab der Kurzversion mit vier Muskelgruppen wurde die konditionierte Entspannung am Ende der Übung eingeführt. Zu diesem Zeitpunkt ist bei den Teilnehmern ein Ruhezustand erreicht und sie werden aufgefordert, bei jedem Ausatmen an ein bestimmtes Wort (z.B. „Ruhe“) zu denken. Ziel ist es eine Konditionierung des Schlüsselwortes mit dem Entspannungszustand aufzubauen, sodass nach ausreichender Übung der Gedanke an das Schlüsselwort zu einem leichteren Erreichen der Entspannung führt.

Die Abbildung 8 zeigt die von Bernstein und Borkovec vorgeschlagene Abfolge der Muskelgruppen in der Langversion sowie ihre Zusammenfassung in den Kurzversionen.

Reihenfolge der Übungen der 16 Muskelgruppen	Reihenfolge der Übungen der 7 zusammengefassten Muskelgruppen	Reihenfolge der Übungen der 4 zusammengefassten Muskelgruppen
Langfassung (etwa 25–30 min)	Kurzfassung (etwa 15–20 min)	Kurzfassung (etwa 5–8 min)
1. Dominante Hand und Unterarm	1	1
2. Dominanter Oberarm		
3. Nichtdominante Hand und Unterarm	2	
4. Nichtdominanter Oberarm		
5. Stirn	3	2
6. Obere Wangenpartie und Nase		
7. Untere Wangenpartie und Kiefer		
8. Nacken und Hals	4	
9. Brust, Schultern und obere Rückenpartie	5	3
10. Bauchmuskulatur		
11. Dominanter Oberschenkel	6	4
12. Dominanter Unterschenkel		
13. Dominanter Fuß		
14. Nichtdominanter Oberschenkel	7	
15. Nichtdominanter Unterschenkel		
16. Nichtdominanter Fuß		

Abbildung 7. Ablauf der ersten Sitzungen eines PMR-Trainings (Diezemann, 2011 S. 446).

Die vierte Sitzung befasste sich mit der sogenannten *Vergegenwärtigung*, bei der dieselben Muskelgruppen wie in Sitzung drei genutzt, aber keine Muskeln mehr angespannt werden. Stattdessen wird sich ausschließlich auf die Entspannung der bekannten Muskelgruppen konzentriert.

In der fünften Sitzung wurde die differentielle Entspannung vermittelt. Ziel dieser Übung ist es die erworbenen Entspannungsfertigkeiten im Alltag anzuwenden, sodass für eine bestimmte Tätigkeit ausschließlich die Muskeln angespannt werden, die dafür notwendig sind. Alle anderen Muskelspannungen werden mit der erlernten Entspannungstechnik gelöst. Die letzte Sitzung des Kurses befasste sich mit der Entspannung allein durch Zählen. Dies ist eine in sehr kurzer Zeit induzierte Entspannung, die dadurch entsteht, dass die Teilnehmer bis zehn zählen und bei jeder Zahl eine bestimmte Muskelgruppe entspannen. Der so erzeugte Ruhezustand wurde für eine Imaginationsübung genutzt.

Nach Beendigung des Kurses wurden das Kursprotokoll und eine Evaluation des Trainings von den Teilnehmern eingesammelt.

4.3.2 Abhängige Variablen

Mit den oben beschriebenen Gruppenvariablen sollte der Einfluss auf verschiedene Outcome-Messungen erfasst werden. Dies waren die Amplitude der iCNV, die Amplitude der oCNV, die Habituation der iCNV und die Anzahl der monatlichen Migräneattacken und –tage sowie

die Ängstlichkeit und Depressivität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Stressverarbeitung. Der folgende Abschnitt beschreibt diese Variablen und erklärt ihre Operationalisierung. Die entsprechenden Messinstrumente finden sich in den Anhängen K bis P. In den folgenden Abschnitten werden sie genauer beschrieben.

4.3.2.1 Das CNV-Paradigma

Die CNV („Contingent Negative Variation“) ist ein ereigniskorreliertes Potential, das zum ersten Mal 1964 von Walter et al. (1964) beschrieben wurde. Es handelt sich um ein langsames Gleichspannungspotential, das mittels EEG an der Schädeloberfläche abgeleitet wird. Die CNV entsteht bei der Präsentation zweier zueinander kontingenter (d.h. aufeinander bezogener) Reize. Dabei ist der erste Reiz (S1) ein Warnreiz, der einen zweiten, imperativen Reiz (S2) ankündigt. Der zweite Reiz fordert eine Reaktion des Probanden, z.B. das Drücken einer Taste. Zwischen den beiden Reizen lässt sich im EEG eine Negativierung beobachten, die mit verschiedenen Informationsverarbeitungsprozessen wie Erwartung, Motivation und Handlungsvorbereitung zusammenhängt (siehe Kapitel 2.2.3.3). Mit bloßem Auge lässt sich die CNV im EEG nicht erkennen, da die Amplitude einer einzelnen S1-S2-Abfolge kaum vom Grundrauschen zu unterscheiden ist. Daher werden dem Probanden mehrere Durchgänge dargeboten. Durch die anschließende Mittelung wird das unsystematische Rauschen herausgerechnet und nur die systematische Variation der CNV bleibt erhalten. Beträgt der Abstand zwischen Warnreiz und imperativem Reiz (Interstimulusintervall, ISI) mindestens drei Sekunden, lassen sich drei CNV-Komponenten unterscheiden: die Gesamt-CNV (overall CNV, oCNV), die frühe Komponente (initial CNV, iCNV) und die späte Komponente (terminal CNV, tCNV). Nach der motorischen Reaktion des Probanden lässt sich die „Postimperative Negative Variation“ (PINV) beobachten, eine Reaktion auf die Verarbeitung von S2. In der Abbildung 9 wird der Verlauf einer CNV und ihrer einzelnen Komponenten dargestellt.

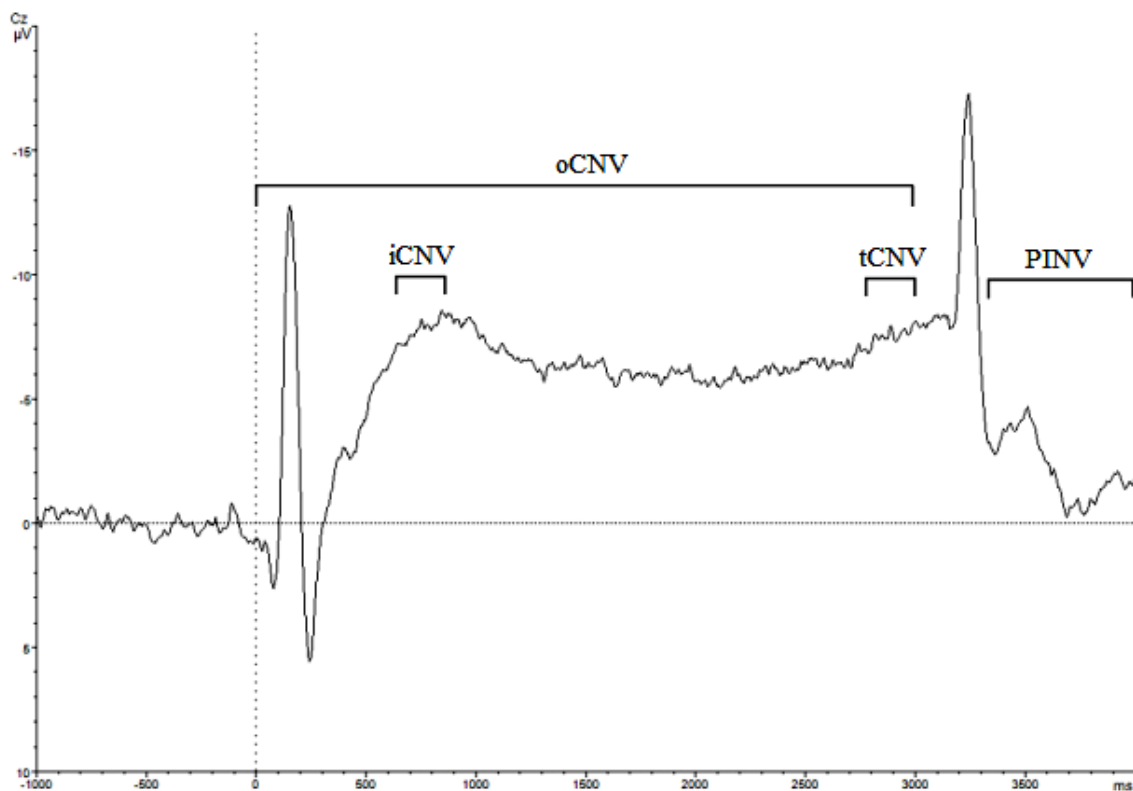


Abbildung 8. Darstellung einer CNV-Kurve und ihrer Komponenten (eigene Daten).

4.3.2.1.1 Zur Messung der CNV

Die Ableitung der CNV erfolgte mit einem EEG-Verstärker der Firma Brain Products. Für die Datenaufzeichnung wurde das Programm Brain Vision Recorder (Version 1.20) der Firma Brain Products (2007) genutzt.

Die Messungen erfolgten mit verbundenen Mastoiden dreikanalig nach dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1958), das die genaue Lokalisierung von Elektroden trotz unterschiedlicher Schädelgrößen ermöglicht (siehe Abb. 10).

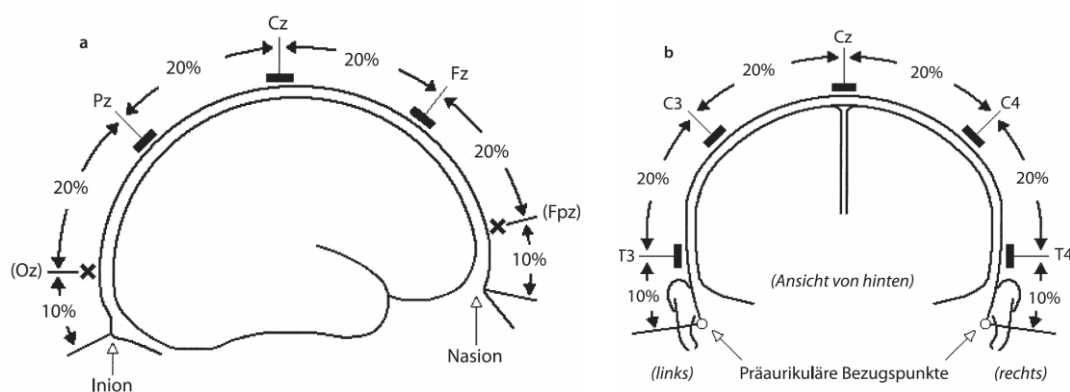


Abbildung 9. Internationales 10-20-System (Zschocke & Hansen, 2012, S. 37).

Die Positionen der Elektroden wurden mittels Maßband für jeden Probanden ermittelt. Für die Datenauswertung wurde ausschließlich die Position Cz verwendet.

Vor dem Anbringen der Elektroden wurden die entsprechenden Hautstellen desinfiziert, die Leitfähigkeit zwischen Kopfoberfläche und Elektrode wurde mit einer von der Zentralapotheke der Universitätsmedizin Rostock hergestellten Elektrodenpaste sowie der Paste *Elefix* der Firma Nihon Kohden gewährleistet. Für alle Messungen wurden Ring-Elektroden mit einer Silber-Silberchlorid-Beschichtung (Ag/AgCl) eingesetzt.

Zur Kontrolle von Augenbewegungen, die im EEG Artefakte verursachen, wurde zusätzlich ein Elektrookulogramm (EOG) erfasst, gemessen mit einer Elektrode ca. 2 cm unter dem linken Auge. Für das EOG wurden ein 70 Hz-Filter und eine Zeitkonstante von 0,3 Sekunden genutzt. Für den Kanal Cz wurden ein Tiefpassfilter von 35 Hz und ein Hochpassfilter von 0,03 Hz sowie eine Zeitkonstante von 5 Sekunden genutzt. Es wurde mit einer Abtastrate von 100 Hz und einem Elektrodenübergangswiderstand von maximal 10 kOhm aufgezeichnet.

Für die Stimuli S1 und für S2 wurden Sinustöne unterschiedlicher Frequenz verwendet, die über einen Lautsprecher dargeboten wurden. Die Lautstärke betrug 75 dB. S1 hatte eine Frequenz von 1000 Hz, S2 eine Frequenz von 2500 Hz.

Die Messungen der CNV fanden in einem ruhig gelegenen Raum statt. Die Teilnehmer wurden gebeten in einem bequemen Liegestuhl Platz zu nehmen. Die verstellbare Rückenlehne und das verstellbare Fußteil des Stuhls gewährleisteten eine größtmögliche Entspannung des Probanden während der Messung zur Vermeidung von Muskelartefakten im EEG. Zur Verringerung von Augenbewegungen wurden die Teilnehmer aufgefordert einen an einer weißen Wand angebrachten Punkt entspannt zu fixieren und während der Messung möglichst wenig zu blinzeln.

Für die Messung der CNV wurden 32 Go- und 8 NoGo-Durchgänge durchgeführt. Die Steuerung dieser Durchgänge erfolgte durch das Programm E-Prime v2.0 (E-Prime, 2002).

Jeder der Go-Durchgänge lief identisch ab. Der Präsentation von S1 (1000 Hz, Dauer: 100 ms) folgte drei Sekunden später die Präsentation von S2 (2500 Hz, Dauer: maximal 2500 ms). Der Proband wurde angewiesen, auf S2 unmittelbar mit einem Tastendruck zu reagieren, wodurch der Ton automatisch abgebrochen wurde. Zusätzlich zu den 32 Go-Durchgängen wurden in zufälliger Abfolge 8 NoGo-Durchgänge präsentiert, um eine zu schnelle Habituation der Versuchsperson zu verhindern. Ein NoGo-Durchgang bestand aus einem Ton (S3) mit einer Frequenz von 200 Hz, auf den der Proband nicht reagieren sollte. Die NoGo-Durchgänge gingen nicht in die Auswertung ein.

Zwischen den einzelnen Durchgängen lag ein Zeitintervall, dessen Länge zwischen 6 und 10 Sekunden variierte (Intertrialintervall, ITI). Die Messung jedes Durchgangs begann eine Sekunde vor der Darbietung von S1; dieser Abschnitt diente als Grundlinie (Baseline) für die

Auswertung. Eine Sekunde nach dem Einsetzen von S2 war die Messung des Durchgangs beendet.

4.3.2.1.2 Zur Auswertung der Rohdaten

Für die Auswertung der EEG-Rohdaten wurde das Programm Brain Vision Analyzer (Version 1.05) der Firma Brain Products (2007) verwendet. Dabei wurden vorab die Daten aufbereitet und danach die CNV-Komponenten berechnet.

Zur Datenaufbereitung wurden die EEG-Rohdaten zunächst mit einem Hochpassfilter (0,03281 Hz, Flankensteilheit: 12 dB/Octave), einem Tiefpassfilter (30 Hz, Flankensteilheit: 12 dB/Octave) und einem Bandsperrfilter (50 Hz) gefiltert. Diese Maßnahme dient der Beseitigung von biologischen Artefakten (z.B. Augenbewegungen, Muskeltonus), Bewegungsartefakten (Bewegung der Elektroden auf der Haut auf Grund von Bewegungen des Probanden) und technischen Artefakten (entstehen durch die Umgebung, z.B. 50 Hz Netzfrequenz des Stromnetzes sowie durch Bedienungsfehler am EEG-Gerät; Schandry, 1996).

In der Folge wurden die Augenartefakte nach Gratton, Coles & Donchin (1983) entfernt. Hierfür steht im Auswertungsprogramm ein Algorithmus zur Verfügung, mit dem die Artefakte markiert wurden. Bei unklaren Artefakten musste gesondert entschieden werden, ob der entsprechende Abschnitt in die Analyse einbezogen wird. Anschließend fand die Korrektur der Augenartefakte statt.

Im nächsten Schritt wurde semiautomatisch nach physikalischen Artefakten gesucht. Entsprechende Bereiche wurden markiert und aus der Analyse ausgeschlossen.

Es folgte die Segmentierung der Rohdaten. Hierfür wurden die von dem Programm E-Prime im EEG-Band gesetzten Markierungen genutzt. Jede einzelne CNV-Sequenz begann 1000 ms vor S1 und endete 1000 ms nach S2 und dauerte mithin einschließlich Interstimulusintervall 5000 ms.

Im nächsten Schritt wurde die Grundlinienkorrektur durchgeführt. Hierfür wurde der mittlere Spannungswert in den 1000 ms vor S1 berechnet.

Im vorletzten Schritt folgte eine qualitative Artefaktkorrektur, für die alle 32 Segmente pro Versuchsperson gesichtet und noch einmal auf Artefakte geprüft wurden, wobei die betroffenen Segmente entfernt wurden.

Zuletzt wurden alle übrig gebliebenen Segmente gemittelt.

Nach der Bereinigung der Daten konnten die einzelnen CNV-Komponenten berechnet werden. Als Gesamtamplitude versteht man die gemittelte Amplitude zwischen S1 und S2, also im gesamten ISI. Die iCNV wurde nach dem von Böcker (1990) vorgeschlagenen Verfahren berechnet. Hierfür wurde das individuelle Amplitudenmaximum im Bereich zwischen 550

und 750 ms nach S1 ermittelt. Dieses Maximum wurde mit einem individuellen Zeitfenster von ± 100 ms versehen. Die Amplitude in diesem individuellen Zeitfenster wurde gemittelt. Die tCNV wurde als mittlere Amplitude im Bereich zwischen 2800 und 3000 ms nach S1 definiert.

Zur Berechnung der Habituation wurden für jeden Probanden die 32 Werte der iCNV in acht Blöcke geteilt; jeder Block enthielt vier Durchgänge. Die iCNV-Werte wurden pro Block gemittelt, sodass man den Verlauf der iCNV anhand von acht Werten einschätzen konnte. Mittels Regressionsanalyse wurde nach der Formel $y = ax + b$ ein Habituationskoeffizient berechnet, wobei a die Steigung der Regressionsgeraden bestimmt und b den Achsenabschnitt. Positive Regressionskoeffizienten stehen für einen Habituationsprozess, während negative Regressionskoeffizienten eine fehlende Habituation indizieren; der Regressionskoeffizient wird also als Habituationskoeffizient interpretiert (Darabaneanu et al. 2008).

Auf Grund der im Kapitel 2.2.3.4 dargestellten Periodizität der CNV bei Migräne lagen zwischen der CNV-Messung und einem Migräneanfall mindestens zwei Tage. Dies wurde durch Aufzeichnungen im Kopfschmerzkalender und nachfolgende Telefonabfragen verifiziert.

Für die verschiedenen Komponenten der CNV-Amplitude konnte eine hinreichende Reliabilität belegt werden (Kropp, Kiewitt, Göbel, Vetter & Gerber, 2000).

4.3.2.2 Der Kopfschmerzkalender

Zur genauen Dokumentation des Verlaufs der Migräneerkrankung stellt die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) auf ihrer Homepage einen Kopfschmerzkalender zum Download bereit (siehe Anhang K). Dieser Kalender wurde allen Migränapatienten mit der Aufforderung gegeben, ihn für den gesamten Zeitraum der Untersuchung auszufüllen. Das Ausfüllen des Kalenders begann mindestens einen Monat vor Beginn des PMR-Trainings. Neben der Dokumentation der eingenommenen Medikamente zur Akutbehandlung eines Migräneanfalls ermöglicht der Kalender die genaue Beschreibung jeder Attacke hinsichtlich des Zeitpunkts ihres Auftretens, der Intensität, der Dauer und ihrer Vorboten- und Begleitsymptome. Die Validität von Kopfschmerzkalendern in der Einschätzung der Migränesymptomatik konnte bestätigt werden (Phillip, Lyngberg & Jensen, 2007).

4.3.2.3 Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale in ihrer deutschen Version (Herrmann-Lingen, Buss & Snaith, 2011) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung von Angst- und Depressionssymptomen bei körperlich Erkrankten. Es handelt sich um ein Screeningverfahren, dessen Bearbeitungszeit bei ca. 5 Minuten liegt. Der HADS-D umfasst 14 Aussagen, von de-

nen sich sieben auf Angstsymptome und die anderen sieben auf Depressionssymptome beziehen. Der Proband gibt für jede Aussage den Grad seiner Zustimmung an, wobei ihm jeweils vier vorgegebene, in ihrem Zustimmungsgrad sich steigernde Antwortmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Jede Antwortalternative erhält einen Wert zwischen 0 und 3 Punkten, wobei ein höherer Zahlenwert für eine stärkere Symptomausprägung steht. Die Auswertung erfolgt getrennt nach den beiden Skalen, sodass eine separate Einschätzung der Angst- und der Depressionssymptomatik möglich ist. Die Autoren geben einen Cut-off-Wert von 11 Punkten auf jeder Skala an. Unauffällig sind Werte bis 7 Punkte auf jeder Subskala, während Werte zwischen 8 und 10 Punkten als grenzwertig betrachtet werden. Die interne Konsistenz des Verfahrens wird mit $\alpha = .8$ pro Subskala angegeben, die Retest-Reliabilität mit $r_{tt} > 0.7$ bei Intervallen über zwei Wochen. Die Validität gilt als gesichert, es konnten sowohl die Faktorenstruktur bestätigt als auch eine Sensitivität und eine Spezifität von jeweils ca. 0.8 gezeigt werden.

4.3.2.4 Der Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-12)

Bei dem SF-12 handelt es sich um die Kurzversion des Fragebogen zum Gesundheitszustand SF-36 (Bullinger & Kirchberger, 1998). Er befasst sich mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität körperlich erkrankter Menschen. In seiner ursprünglichen Version umfasst er die Dimensionen *Körperliche Funktionsfähigkeit*, *Körperliche Rollenfunktion*, *Körperliche Schmerzen*, *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*, *Vitalität*, *Soziale Funktionsfähigkeit*, *Emotionale Rollenfunktion* und *Psychisches Wohlbefinden*. Auf Grund der Menge der an die Untersuchungsteilnehmer herausgegebenen Fragebögen wurde sich für die vorliegende Arbeit für die Kurzversion des SF-36, den SF-12, entschieden. Er besteht aus 12 Fragen, die der Proband durch Ankreuzen einer vorgegebenen Alternative beantwortet. Zur Auswertung werden die einzelnen Antworten entsprechend einer vorgegebenen Gewichtung den Summenskalen *Körperliches Wohlbefinden* und *Psychisches Wohlbefinden* zugeordnet. Höhere Summenwerte der beiden Skalen stehen jeweils für stärkeres Wohlbefinden. Die interne Konsistenz geben die Autoren mit $\alpha = .57$ bis $\alpha > .7$ an, zur Bestätigung der Validität führen sie mehrere Studien an.

4.3.2.5 Der Stressverarbeitungsfragebogen (SVF 78)

Der Stressverarbeitungsfragebogen (Erdmann & Janke, 2008) ist ein Testverfahren zur Erfassung von Stressverarbeitungsstrategien. In seiner ursprünglichen Version umfasst der Fragebogen 20 Subtests mit insgesamt 120 Items. Auf Grund der Menge der an die Untersuchungsteilnehmer herausgegebenen Fragebögen wurde sich für die vorliegende Arbeit für die Kurz-

version des SVF, den SVF 78 entschieden. Er enthält 13 Subtests, die verschiedene Stressverarbeitungsstrategien widerspiegeln: *Herunterspielen, Schuldabwehr, Ablenkung, Ersatzbefriedigung, Situationskontrolle, Reaktionskontrolle, Positive Selbstinstruktion, Soziales Unterstützungsbedürfnis, Vermeidung, Flucht, Gedankliche Weiterbeschäftigung, Resignation und Selbstbeschuldigung*. Sie lassen sich verschiedenen übergeordneten Strategien entweder zur Stressreduktion (Positiv-Strategien) oder zur Stresserhöhung (Negativ-Strategien) zuordnen. Der SVF 78 besteht aus einer sehr allgemein gehaltenen Beschreibung eines Gemütszustands („Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt, innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin...“) und 78 Handlungsmöglichkeiten, bei denen der Proband jeweils einschätzen soll, wie wahrscheinlich sie im Einzelnen für ihn sind. Jeder Antwort wird ein Wert zwischen 0 und 4 Punkten zugewiesen, die Auswertung erfolgt softwaregestützt. Die interne Konsistenz wird mit Werten zwischen $\alpha = .62$ und $\alpha = .92$ angegeben, die Retest reliabilitäten mit $r_{tt} = .69$ bis $r_{tt} = .86$. Zur Bestätigung der Validität führen die Autoren mehrere Studien an.

4.3.2.6 Fragebogen zur aktuellen Befindlichkeit

Der Fragebogen zur aktuellen Befindlichkeit ist eine zum Zwecke dieser Untersuchung zusammengestellte Fragensammlung nach potenziellen Einflussfaktoren auf die Ausprägung der CNV. Erfragt wurde der Nachtschlaf, das aktuelle Wohlbefinden und Stresserleben sowie der Kaffee-, Medikamenten-, Alkohol-, Zigaretten- und Drogenkonsum. Die Erfassung dieser Variablen diente als Grundlage für eine mögliche Entscheidung eine bestimmte Messung aus der Analyse zu nehmen sowie zum Erkennen einer möglicherweise unterschiedlichen Verteilung dieser Faktoren auf die einzelnen Gruppen.

4.3.2.7 Diagnostisches und Evaluatives Instrumentarium zum Autogenen Training (AT-EVA)

Das Diagnostische und Evaluative Instrumentarium zum Autogenen Training (Krampen, 1991) ermöglicht eine systematische Erfassung der Vorerfahrungen eines Probanden mit Entspannungsverfahren, seiner Motivation an einem Training teilzunehmen und eventuell manifesten körperlicher und psychischer Erkrankungen. Mit diesem Verfahren liegt außerdem eine Möglichkeit zur systematischen Evaluation eines Entspannungskurses vor. Für die vorliegende Untersuchung war es nicht störend, dass sich dieses Instrument auf das Autogene Training bezieht, da alle Angaben auch für die Anwendung von PMR relevant sind. Dies wurde auch den Teilnehmern entsprechend erklärt.

4.4 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung wurde von September 2012 bis Mai 2014 am Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt. Nach Kontaktaufnahme eines Studieninteressierten mit dem Institut erfolgte eine mündliche und schriftliche Information über den Inhalt und den Ablauf der Untersuchung, woraufhin der Teilnehmer sein Einverständnis schriftlich bestätigte (siehe Anhang H). Es folgte die quasi-randomisierte Zuteilung zur Interventions- bzw. Kontrollbedingung. Für die Migränepatienten begann mit der Einverständniserklärung das Führen eines Kopfschmerzkalenders (erste Phase). Die prospektive Erfassung der Kopfschmerzdaten dauerte mindestens einen Monat. In diesem Zeitraum wurde die erste EEG-Messung verbunden mit der Erhebung der Fragebogendaten (t1) durchgeführt. Danach begann mit der Durchführung des PMR-Kurses für die Teilnehmer der Interventionsbedingung die zweite Phase der Untersuchung. Sie bestand aus wöchentlichen Gruppentreffen über einen Zeitraum von sechs Wochen und täglichen Übungen zu Hause. Nach Beendigung des Kurses wurde innerhalb von zwei Wochen die zweite CNV-Messung und Fragebogenerhebung (t2) durchgeführt. Es begann die dritte Phase, in der über einen Zeitraum von drei Monaten der Kopfschmerzkalender weitergeführt werden (nur Migränepatienten) und die PMR-Übungen beibehalten werden sollten. Zum Ende dieser Phase erfolgte die dritte CNV- und Fragebogenerfassung (t3). In der Kontrollbedingung wurden die Teilnehmer zu drei CNV- und Fragebogenmessungen ins Institut gebeten. Die Abstände für diese Termine lagen bei mindestens einem Monat, um die Vergleichbarkeit mit den anderen Gruppen zu gewährleisten. Die Abbildung 11 gibt den Ablauf für alle Gruppen schematisch wieder.

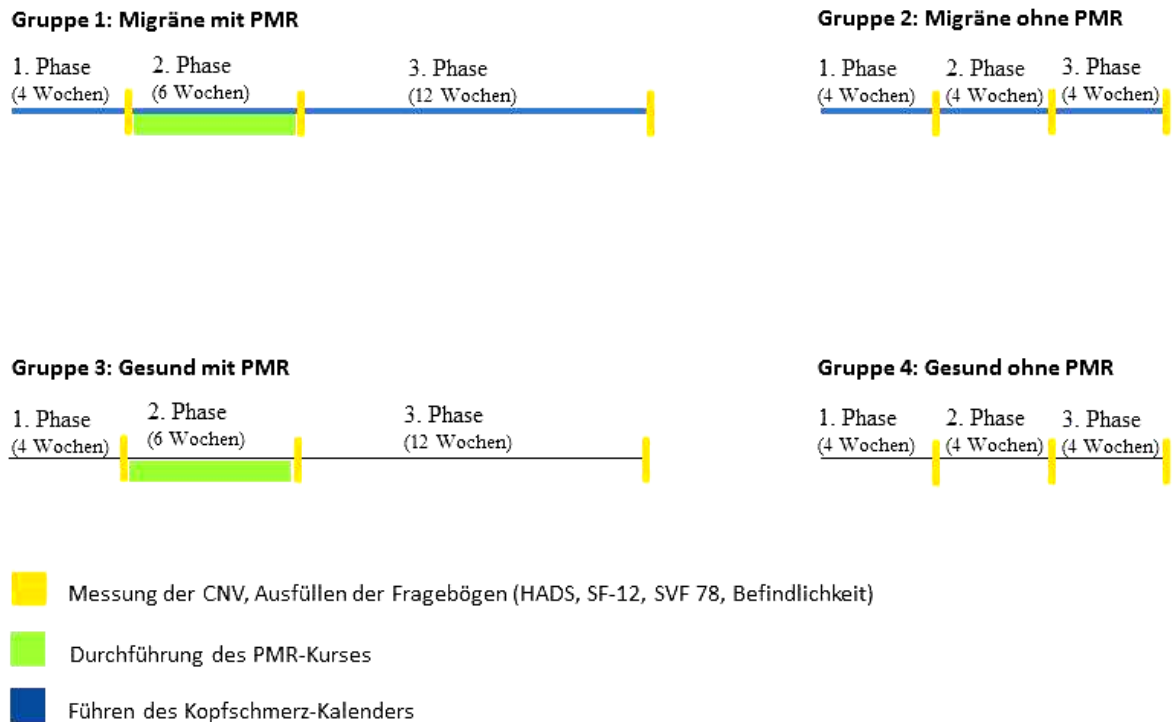


Abbildung 10. Ablauf der Untersuchung für die einzelnen Gruppen.

4.5 Statistische Auswertung

Vor Prüfung der dargestellten Hypothesen wurden die Gruppen mittels t-Test, Chi²-Test, t-Test für unabhängige Stichproben und Levene-Test auf Gleichheit der Mittelwerte und Varianzhomogenität getestet, um eventuell vorhandene Unterschiede zwischen den Gruppen ausschließen bzw. berücksichtigen zu können.

Die aufgestellten Hypothesen wurden wie folgt geprüft:

Für die Hypothese 1 wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) mit Messwiederholung (Zeit x Intervention) auf Unterschiede zwischen den beiden Migränegruppen in verschiedenen Migränevariablen im Verlauf der Untersuchung geprüft.

Für die Hypothese 2 wurde mittels dreifaktorieller ANOVA mit Messwiederholung (Zeit x Diagnose x Intervention) auf Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen im Antwortverhalten bei verschiedenen Fragebögen im Verlauf der Untersuchung geprüft.

Für die Hypothese 3 wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben auf einen Mittelwertunterschied zwischen Migränepatienten und Gesunden in verschiedenen CNV-Parametern geprüft.

Für die Hypothese 4 wurde mittels dreifaktorieller ANOVA mit Messwiederholung (Zeit x Diagnose x Intervention) auf Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen in verschiedenen CNV-Parametern im Verlauf der Untersuchung geprüft.

Zur Prüfung der Voraussetzungen für eine ANOVA wurde zusätzlich zum Levene-Test auf Varianzhomogenität ein Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung, ein Box-Test auf Homogenität der Korrelationen sowie bei Bedarf ein Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt.

Alle Analysen wurden mit dem Statistical Package for Social Sciences Version 22 (SPSS 22) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % durchgeführt bei einseitiger (Hypothese 3) bzw. zweiseitiger Testung (Hypothesen 1, 2 und 4).

5 Darstellung der Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Tests zur Prüfung der im Kapitel 3 aufgestellten Hypothesen dargestellt. Zunächst erfolgt eine Prüfung der Voraussetzungen zur Durchführung der Testverfahren. Anschließend werden die Ergebnisse im Einzelnen wiedergegeben.

5.1 Verwendbarkeit der Daten

In diesem Abschnitt wird geprüft, ob die erhobenen Daten die Voraussetzungen für die Durchführung der angestrebten statistischen Testverfahren erfüllen.

Die Überprüfung der ersten Hypothese (klinische Veränderungen nach einem PMR-Training) soll mittels zweifaktorieller ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt werden. Für dieses statistische Verfahren werden vier Voraussetzungen genannt: 1) Intervallskalierung, 2) Normalverteilung, 3) Varianzhomogenität und 4) Homogenität der Korrelationen über die Messzeitpunkte (Rasch et al., 2014). Alle Variablen erfüllen die Voraussetzung homogener Korrelationen, der Intervallskalierung und der Varianzhomogenität. Für einige Variablen ist die Voraussetzung der Normalverteilung nicht erfüllt. Das Verfahren wird jedoch als relativ robust gegenüber solchen Verletzungen betrachtet (Rasch et al., 2014), weshalb es dennoch zur Hypothesenprüfung eingesetzt wird.

Mit der zweiten Hypothese wird der Frage nachgegangen, inwiefern sich psychologische Variablen nach einem PMR-Training verändern. Dies soll mittels dreifaktorieller ANOVA mit Messwiederholung überprüft werden. Die Voraussetzung der Intervallskalierung ist für alle Variablen erfüllt, die der Normalverteilung sowie der Varianzhomogenität ist für wenige Variablen verletzt. Vor dem Hintergrund der bereits beschriebenen Robustheit der ANOVA gegenüber solchen Verletzungen stellt dies kein Hindernis für ihren Einsatz dar. Die Voraussetzung homogener Korrelationen ist für alle Variablen, außer für die Depressions-Skala des HADS-D gegeben. Für diese Skala wurde zusätzlich die Zirkularitätsannahme mittels Mauchly-Test auf Sphärizität geprüft, die bei Einhalten als hinreichend für die Durchführung einer Varianzanalyse betrachtet wird (Rasch et al. 2014). Dieser Test lieferte ein nicht-signifikantes Ergebnis. Die dreifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung kann somit zur Überprüfung der Hypothese eingesetzt werden.

Die Hypothese drei geht der Frage nach, ob sich Migränepatienten und Gesunde hinsichtlich verschiedener CNV-Komponenten unterscheiden. Sie soll mit einem t-Test für unabhängige Stichproben getestet werden. Die Variablen oCNV-Amplitude und Habitationskoeffizient erfüllen die Voraussetzungen der Intervallskalierung, der Normalverteilung (Kolmogorov-

Smirnov-Test) und der Varianzhomogenität (Levene-Test). Die Variable iCNV-Amplitude erfüllt die Voraussetzungen der Intervallskalierung und der Normalverteilung, jedoch nicht die der Varianzhomogenität. Nach einer Korrektur der Freiheitsgrade wird der t-Test als robust gegen eine Verletzung dieser Voraussetzung angesehen und zur Überprüfung der Hypothese eingesetzt.

Für die Prüfung der vierten Hypothese (elektrophysiologische Veränderungen durch ein PMR-Training) soll eine dreifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt werden. Die Voraussetzung der Intervallskalierung ist für alle Variablen (iCNV-Amplitude, oCNV-Amplitude, Habituationskoeffizient) zu allen drei Messzeitpunkten und bei allen vier Gruppen erfüllt. Die Voraussetzung der Normalverteilung ist für sechs von 36 Variablen verletzt. Die Voraussetzung der Varianzhomogenität ist für alle Variablen erfüllt, ebenso die Voraussetzung homogener Korrelationen. Bei der gegebenen Robustheit gegenüber Verletzungen der Voraussetzung der Normalverteilung wird die dreifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung zur Prüfung der Hypothese eingesetzt.

5.2 Statistische Überprüfung der Hypothesen

5.2.1 Hypothese 1: Klinische Effekte des PMR-Trainings

Nachstehend werden die Ergebnisse zu den klinischen Effekten des PMR-Trainings dargestellt. Zur Prüfung der Hypothese wurden zweifaktorielle ANOVAs mit Messwiederholung und dem Faktor Intervention (PMR-Training vs. Warteliste) durchgeführt. Es wurde zweiseitig getestet. Die Tabelle 4 zeigt die deskriptiven Statistiken für die Anzahl der Migräneattacken pro Monat für alle drei Messzeitpunkte.

Tabelle 4

Deskriptive Statistiken der Anzahl der monatlichen Migräneattacken über die drei Messzeitpunkte.

		N	M	SD
MZP 1 (prä)	PMR	16	3.81	1.8
	Warteliste	19	3.47	1.61
MZP 2 (post)	PMR	16	2.88	1.41
	Warteliste	19	3.32	1.77
MZP 3 (follow-up)	PMR	16	2.25	1.34
	Warteliste	19	3.53	1.98

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Es zeigte sich bei der Migränegruppe mit PMR-Training eine kontinuierliche Abnahme der monatlichen Migräneattacken ($M_{MZP1} = 3.81$, $SD_{MZP1} = 1.8$; $M_{MZP2} = 2.88$, $SD_{MZP2} = 1.41$; $M_{MZP3} = 2.25$, $SD_{MZP3} = 1.34$), bei den Migränapatienten ohne PMR-Training ein weitgehend stabiler Verlauf ($M_{MZP1} = 3.47$, $SD_{MZP1} = 1.61$; $M_{MZP2} = 3.32$, $SD_{MZP2} = 1.77$; $M_{MZP3} = 3.53$, $SD_{MZP3} = 1.98$). Eine Prüfung der Ausgangswerte ergab keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Migräneattacken pro Monat zwischen den beiden Migränegruppen ($p = .56$).

In den Tabellen 5 und 6 findet sich das Ergebnis der ANOVA bezogen auf die Anzahl der Migräneattacken für beide Migränegruppen. Es wird ausschließlich die Pillai-Spur wiedergegeben, da sie als robustester Test gilt (Bühl, 2012).

Tabelle 5

Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der Migräneattacken pro Monat mit dem Faktor Intervention. Test der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	4.46	2	32	.02*	.22
Zeit * Intervention	4.62	2	32	.017*	.22

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, *: $p < .05$.

Tabelle 6

Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der Migräneattacken pro Monat mit dem Faktor Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Intervention	1	.82	.37	.02

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Es ergab sich ein signifikanter Einfluss der Zeit ($F(2; 32) = 4.46$; $p = .02$) sowie eine signifikante Interaktion von Zeit und PMR-Training ($F(2; 32) = 4.62$; $p = .017$). Der Verlauf der monatlichen Attackenanzahl ist in der nachfolgenden Abbildung veranschaulicht.

Migräneattacken pro Monat

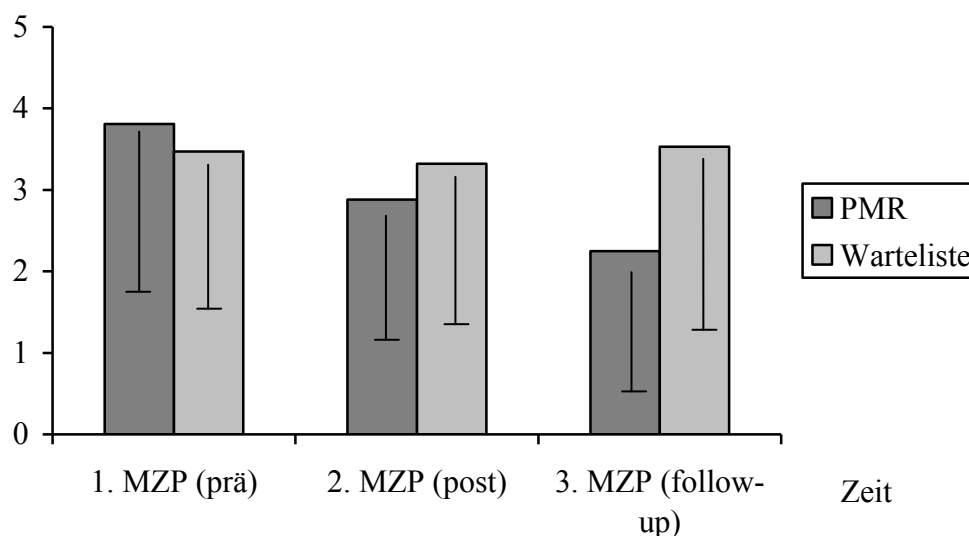


Abbildung 11. Migränehäufigkeit der beiden Migränegruppen im Untersuchungszeitraum. Dargestellt wird die monatliche Anzahl der Migräneattacken.

Es folgen die Ergebnisse für die Anzahl der Migränetage pro Monat. In der nachstehenden Tabelle werden die deskriptiven Statistiken für alle drei Messzeitpunkte dargestellt.

Tabelle 7

Deskriptive Statistiken der Anzahl der Migränetage pro Monat über die drei Messzeitpunkte.

		N	M	SD
MZP 1 (prä)	PMR	16	5.5	2.77
	Warteliste	19	5.79	2.3
MZP 2 (post)	PMR	16	3.88	2.28
	Warteliste	19	5.53	3.1
MZP 3 (follow-up)	PMR	16	3.13	1.93
	Warteliste	19	5.26	2.2

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Bei der Migränegruppe mit PMR-Training ergab sich ähnlich wie bei der Attackenanzahl eine Abnahme der monatlichen Migränetage ($M_{MZP1} = 5.5$, $SD_{MZP1} = 2.77$; $M_{MZP2} = 3.88$, $SD_{MZP2} = 2.28$; $M_{MZP3} = 3.13$, $SD_{MZP3} = 1.93$). Auch bei der Migränegruppe ohne PMR nahm im Verlauf der Untersuchung die Anzahl der Migränetage pro Monat ab, allerdings weniger deutlich ($M_{MZP1} = 5.79$, $SD_{MZP1} = 2.3$; $M_{MZP2} = 5.53$, $SD_{MZP2} = 3.1$; $M_{MZP3} = 5.26$, $SD_{MZP3} = 2.2$).

In den Tabellen 8 und 9 wird das Ergebnis der ANOVA zum Vergleich der monatlichen Migränetage zwischen den beiden Migränegruppen wiedergegeben.

Tabelle 8

Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der Migränetage pro Monat mit dem Faktor Intervention. Test der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	8.59	2	32	.001**	.35
Zeit * Intervention	3.39	2	32	.046*	.18

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, *: $p < .05$, **: $p < .01$.

Tabelle 9

Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der Migränetage pro Monat mit dem Faktor Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Intervention	1	3.79	.06	.10

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Bei der Anzahl der monatlichen Migränetage ergab sich ein hochsignifikanter Effekt für den Faktor Zeit ($F(2; 32) = 8,59$; $p = .001$) sowie eine signifikante Interaktion der Faktoren Zeit und PMR ($F(2, 32) = 3,39$; $p = .046$). Die folgende Abbildung veranschaulicht diesen Verlauf für beide Gruppen.

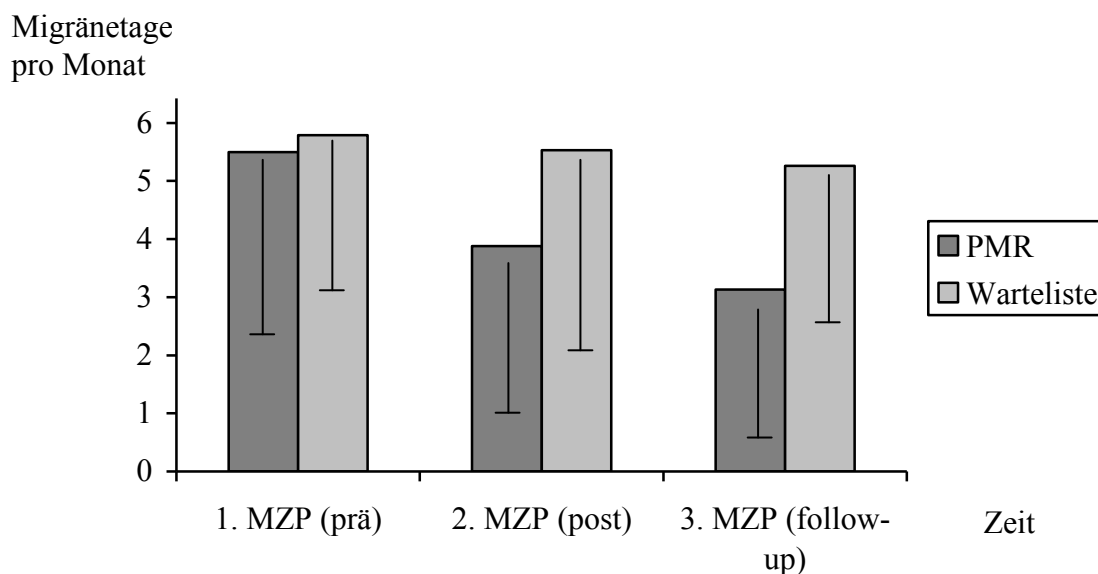


Abbildung 12. Migränehäufigkeit der beiden Migränegruppen. Dargestellt wird Anzahl der Migränetage pro Monat.

5.2.2 Hypothese 2: Effekte von PMR auf psychologische Variablen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse zu möglichen Effekten von PMR auf psychologische Konstrukte dargestellt. Von den verwendeten Fragebögen wurden die jeweiligen Summenscores ausgewertet und varianzanalytisch auf Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden sowie innerhalb dieser zwischen Probanden mit und ohne Intervention überprüft. Es wurde zweiseitig getestet.

5.2.2.1 Der HADS-D

Nachstehend werden die Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für den Angst-Summenscore des HADS-D dargestellt. Der Tabelle 10 sind die deskriptiven Statistiken über alle drei Messzeitpunkte für die beiden Faktoren Diagnose (Migräne vs. gesund) und Intervention (PMR-Training vs. Warteliste) zu entnehmen.

Tabelle 10

Deskriptive Statistiken des HADS-D Angst-Summscores über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.

	Diagnose	Intervention	N	M	SD
MZP 1 (prä)	Migräne	PMR	16	7.56	4.08
		Warteliste	19	7	3.52
	gesund	PMR	21	5.05	2.87
		Warteliste	25	5.12	3.54
MZP 2 (post)	Migräne	PMR	16	6.63	4.06
		Warteliste	19	7.11	3.41
	gesund	PMR	21	4.19	2.52
		Warteliste	25	5.40	3.45
MZP 3 (follow-up)	Migräne	PMR	16	6.63	4.15
		Warteliste	19	7.26	3.31
	gesund	PMR	21	4.29	2.26
		Warteliste	25	4.68	3.45

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Zum Messzeitpunkt 1 war bei den Migränegruppen ein höherer Wert festzustellen als bei den Gesunden. Die Migränegruppe mit PMR wies anfangs einen Wert von $M_{MZP1} = 7.56$ ($SD_{MZP1} = 4.08$) auf, der nach dem Training sank ($M_{MZP2} = 6.63$, $SD_{MZP2} = 4.06$) und bis zur dritten Messung stabil blieb ($M_{MZP3} = 6.63$, $SD_{MZP3} = 4.15$). Die Migränegruppe ohne PMR wies über den gesamten Verlauf der Untersuchung einen weitgehend stabilen Verlauf auf ($M_{MZP1} = 7$, $SD_{MZP1} = 3.52$; $M_{MZP2} = 7.11$, $SD_{MZP2} = 3.41$; $M_{MZP3} = 7.26$, $SD_{MZP3} = 3.31$). Die gesunde Gruppe mit PMR-Training zeigte anfangs einen gemittelten Summscore von $M_{MZP1} = 5.05$ ($SD_{MZP1} = 2.87$), der zur zweiten Messung ebenfalls leicht abnahm und dann stabil blieb ($M_{MZP2} = 4.19$, $SD_{MZP2} = 2.52$; $M_{MZP3} = 4.29$, $SD_{MZP3} = 2.26$). In der gesunden Gruppe ohne PMR-Training ließ sich anfangs ein Mittelwert von $M_{MZP1} = 5.12$ ($SD_{MZP1} = 3.54$), zur zweiten Messung eine leichte Zunahme ($M_{MZP2} = 5.40$, $SD_{MZP2} = 3.45$) und zur letzten Messung eine leichte Abnahme ($M_{MZP3} = 4.68$, $SD_{MZP3} = 3.45$) des Summscores feststellen.

In den folgenden Tabellen finden sich die Ergebnisse der ANOVA zum Verlauf des Angst-Summscores mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Die Tabelle 11 gibt die Ergebnisse der Innersubjekteffekte und die Tabelle 12 die Ergebnisse der Zwischensubjekteffekte wieder.

Tabelle 11

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Angst-Summscore des HADS-D mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	1.98	2	76	.15	.05
Zeit*Diagnose	.30	2	76	.74	.008
Zeit*Intervention	2.5	2	76	.09	.06
Zeit*Diagnose*Intervention	.56	2	76	.57	.02

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Tabelle 12

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Angst-Summscore mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Diagnose	1	10.1	.002**	.79
Intervention	1	.28	.60	.004
Diagnose*Intervention	1	.07	.79	.001

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, **: $p < .01$.

Es ergab sich ein hochsignifikanter Haupteffekt der Diagnose ($F(1) = 10.1$, $p = .002$) sowie eine Tendenz für eine Interaktion von Zeit und Intervention ($F(2, 76) = 2.5$, $p = .09$).

Abbildung 13 veranschaulicht den Verlauf des Angst-Summscores über die drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

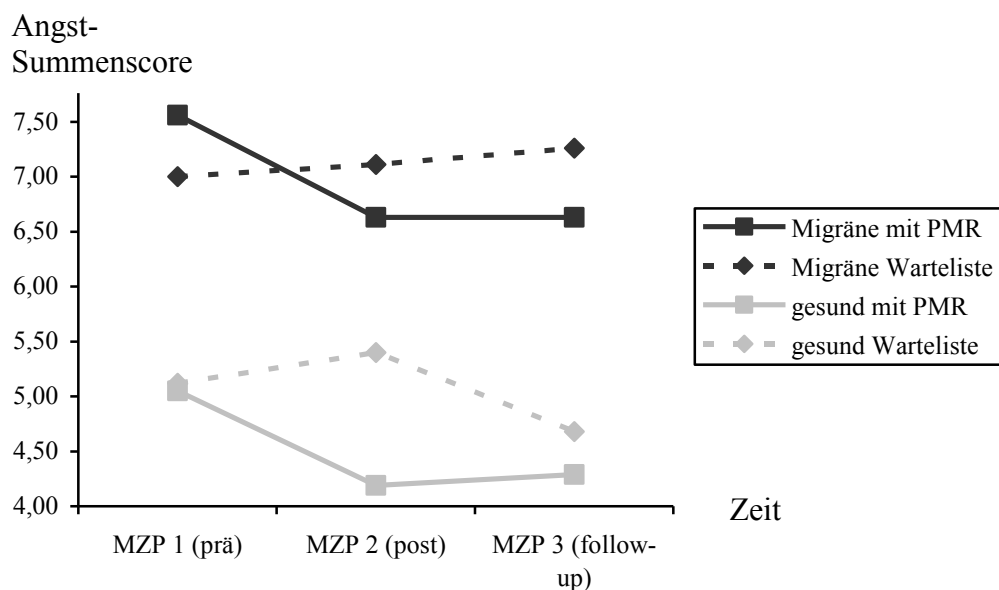


Abbildung 13. Verlauf des Angst-Summscores des HADS-S über drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

Die deskriptiven Statistiken des Depressions-Summscores finden sich in der Tabelle 13.

Tabelle 13

Deskriptive Statistiken des HADS-D Depressions-Summscores über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.

	Diagnose	Intervention	N	M	SD
MZP 1 (prä)	Migräne	PMR	16	4.81	3.94
		Warteliste	19	3.95	2.37
	gesund	PMR	21	2.2	1.77
		Warteliste	25	2.84	1.84
MZP 2 (post)	Migräne	PMR	16	4.37	4.16
		Warteliste	19	3.68	2.47
	gesund	PMR	21	2.05	1.79
		Warteliste	25	2.88	2.33
MZP 3 (follow-up)	Migräne	PMR	16	4.31	4
		Warteliste	19	4.05	2.17
	gesund	PMR	21	2.33	2.48
		Warteliste	25	2.88	2.2

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Es ergab sich in der Migränegruppe mit PMR eine leichte Abnahme des Summenscores von der ersten zur zweiten Messung ($M_{MZIP1} = 4.81$, $SD_{MZIP1} = 3.94$; $M_{MZIP2} = 4.37$, $SD_{MZIP2} = 4.16$), die bis zur dritten Messung stabil blieb ($M_{MZIP3} = 4.31$, $SD_{MZIP3} = 4$). Die Migränepatienten ohne PMR-Training wiesen einen initial niedrigeren Summenscore verglichen mit der anderen Migränegruppe auf ($M_{MZIP1} = 3.95$, $SD_{MZIP1} = 2.37$). Zur zweiten Messung fand sich auch hier eine leichte Abnahme ($M_{MZIP2} = 3.68$, $SD_{MZIP2} = 2.47$), zur dritten Messung allerdings wieder eine Zunahme ($M_{MZIP3} = 4.05$, $SD_{MZIP3} = 2.17$). In der Gruppe der gesunden Teilnehmer mit PMR-Training nahm der Summenscore von der ersten zur zweiten Messung ab ($M_{MZIP1} = 2.2$, $SD_{MZIP1} = 1.77$; $M_{MZIP2} = 2.05$, $SD_{MZIP2} = 1.79$), zur dritten Messung aber wieder zu ($M_{MZIP3} = 2.33$, $SD_{MZIP3} = 2.48$). In der Gruppe der Gesunden ohne PMR fanden sich über den gesamten Untersuchungszeitraum stabile Werte ($M_{MZIP1} = 2.84$, $SD_{MZIP1} = 1.84$; $M_{MZIP2} = 2.88$, $SD_{MZIP2} = 2.33$; $M_{MZIP3} = 2.88$, $SD_{MZIP3} = 2.2$).

Die Tabellen 14 und 15 geben die Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung wieder.

Tabelle 14

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Depressions-Summenscore des HADS-D mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	.76	2	76	.47	.02
Zeit*Diagnose	.38	2	76	.69	.01
Zeit*Intervention	.3	2	76	.75	.008
Zeit*Diagnose*Intervention	.5	2	76	.61	.013

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Tabelle 15

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Depressions-Summenscore mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Diagnose	1	9.06	.004**	.11
Intervention	1	.002	.96	.00
Diagnose*Intervention	1	1.32	.26	.017

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, **: $p < .01$.

Die dreifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab einen hochsignifikanten Haupteffekt der Diagnose ($F(1) = 9.06$, $p = .004$). Abbildung 14 zeigt den Verlauf des Depressions-Summenscore für alle vier Gruppen.

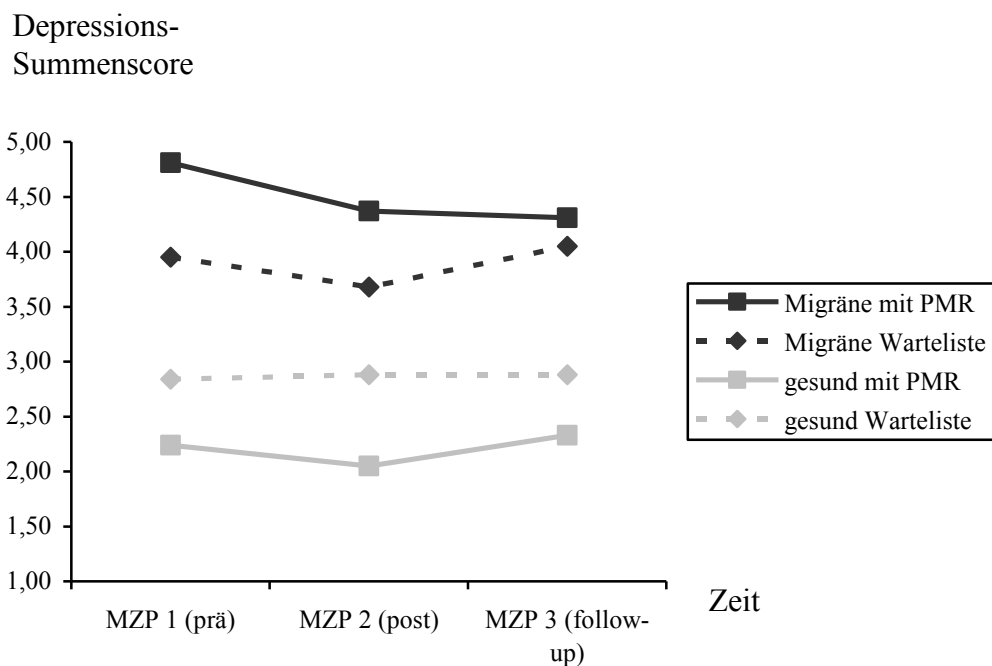


Abbildung 14. Verlauf des Depressions-Summenscores über drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

5.2.2.2 Der SF-12

Im SF-12 wird zwischen körperlicher und psychischer Summenskala unterschieden. Zunächst werden die Ergebnisse zur körperlichen Summenskala präsentiert. Der Tabelle 16 sind die deskriptiven Statistiken zu entnehmen.

Tabelle 16

Deskriptive Statistiken der körperlichen Summenskala des SF-12 über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.

	Diagnose	Intervention	N	M	SD
MZP 1 (prä)	Migräne	PMR	16	45.54	8.27
		Warteliste	19	43.35	8.57
	gesund	PMR	21	54.9	6.5
		Warteliste	25	54.49	4.13
MZP 2 (post)	Migräne	PMR	16	49.06	7.74
		Warteliste	19	45.54	8.81
	gesund	PMR	21	54.1	5.04
		Warteliste	25	53.35	4.67
MZP 3 (follow-up)	Migräne	PMR	16	50.07	7.85
		Warteliste	19	44.48	7.48
	gesund	PMR	21	54.89	4.45
		Warteliste	25	54.84	4.26

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

In der Migränegruppe mit PMR zeigte sich zum ersten Messzeitpunkt ein Mittelwert von $M_{MZP1} = 45.54$ ($SD_{MZP1} = 8.27$). Dieser erhöhte sich zur zweiten Messung deutlich ($M_{MZP2} = 49.06$, $SD_{MZP2} = 7.74$) und zur dritten Messung noch einmal leicht ($M_{MZP3} = 50.07$, $SD_{MZP3} = 7.85$). Die Werte der Migränegruppe ohne PMR-Training blieben während der gesamten Untersuchung auf ähnlichem Niveau ($M_{MZP1} = 43.35$, $SD_{MZP1} = 8.57$; $M_{MZP2} = 45.54$, $SD_{MZP2} = 8.81$; $M_{MZP3} = 44.48$, $SD_{MZP3} = 7.48$). In den gesunden Gruppen fanden sich eingangs höhere Werte als bei den Migränepatienten. Die gesunden Probanden mit PMR-Training wiesen zu Beginn einen Mittelwert von $M_{MZP1} = 54.9$ ($SD_{MZP1} = 6.5$) auf, der über den gesamten Untersuchungszeitraum stabil blieb ($M_{MZP2} = 54.1$, $SD_{MZP2} = 5.04$; $M_{MZP3} = 54.89$, $SD_{MZP3} = 4.45$). Auch in der gesunden Gruppe ohne PMR fanden sich zu allen Messzeitpunkten ähnliche Werte ($M_{MZP1} = 54.49$, $SD_{MZP1} = 4.13$; $M_{MZP2} = 53.35$, $SD_{MZP2} = 4.67$; $M_{MZP3} = 54.84$, $SD_{MZP3} = 4.26$).

Es folgen die Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung.

Tabelle 17

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die körperliche Summenskala des SF-12 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	2.81	2	76	.067	.072
Zeit*Diagnose	4.8	2	76	.01**	.12
Zeit*Intervention	.7	2	76	.50	.019
Zeit*Diagnose*Intervention	1.09	2	76	.34	.029

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, **: $p < .01$.

Tabelle 18

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die körperliche Summenskala des SF-12 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Diagnose	1	38,86	.000**	.99
Intervention	1	2.58	.11	.03
Diagnose*Intervention	1	1.68	.2	.02

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, **: $p < .01$.

Für die körperliche Summenskala des SF-12 konnte ein hochsignifikanter Haupteffekt der Diagnose ($F(1) = 38,86$, $p < .01$) sowie ein hochsignifikanter Interaktionseffekt von Zeit und Diagnose ($F(2, 76) = 4.8$, $p = .01$) gezeigt werden.

Der folgenden Abbildung ist der Verlauf der körperlichen Summenskala über die drei Messzeitpunkte zu entnehmen.

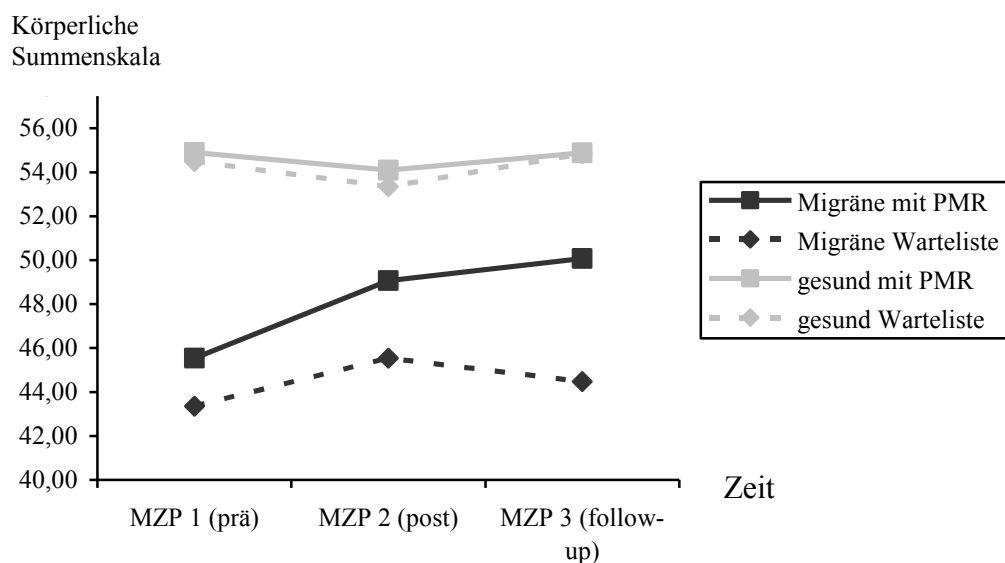


Abbildung 15. Verlauf der Punktwerte in der körperlichen Summenskala des SF-12 über drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

Die deskriptiven Statistiken für die psychische Summenskala werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 19

Deskriptive Statistiken der psychischen Summenskala des SF-12 über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.

	Diagnose	Intervention	N	M	SD
MZIP 1 (prä)	Migräne	PMR	16	45.15	11.2
		Warteliste	19	43.03	9.72
	gesund	PMR	21	49.68	9.01
		Warteliste	25	49.87	6.3
MZIP 2 (post)	Migräne	PMR	16	47.01	8.71
		Warteliste	19	42.98	8.67
	gesund	PMR	21	52.55	6.47
		Warteliste	25	49.32	8.13
MZIP 3 (follow-up)	Migräne	PMR	16	46.26	8.79
		Warteliste	19	43.85	8.64
	gesund	PMR	21	52.78	5.64
		Warteliste	25	48.84	7.87

Anmerkung. MZIP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Bei den Migränepatienten mit PMR-Training fand sich von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 ein leichter Anstieg des Mittelwerts ($M_{MZIP1} = 45.15$, $SD_{MZIP1} = 11.2$; $M_{MZIP2} = 47.01$, $SD_{MZIP2} = 8.71$). Zur dritten Messung sank dieser Wert wieder leicht ab. ($M_{MZIP3} = 46.26$, $SD_{MZIP3} = 8.79$). Die Migränepatienten ohne PMR wiesen kaum Veränderungen im Untersuchungsverlauf auf ($M_{MZIP1} = 43.03$, $SD_{MZIP1} = 9.72$; $M_{MZIP2} = 42.98$, $SD_{MZIP2} = 8.67$; $M_{MZIP3} = 43.85$, $SD_{MZIP3} = 8.64$). Die gesunden Teilnehmer mit PMR-Training zeigten von der ersten zur zweiten Messung einen leichten Anstieg ($M_{MZIP1} = 49.68$, $SD_{MZIP1} = 9.01$; $M_{MZIP2} = 52.55$, $SD_{MZIP2} = 6.47$), der bis zur dritten Messung anhielt ($M_{MZIP3} = 52.78$, $SD_{MZIP3} = 5.64$). In der Gruppe der gesunden Probanden ohne PMR-Training fand sich im Untersuchungsverlauf eine leichte Abnahme des mittleren Summenscores ($M_{MZIP1} = 49.87$, $SD_{MZIP1} = 6.3$; $M_{MZIP2} = 49.32$, $SD_{MZIP2} = 8.13$; $M_{MZIP3} = 48.84$, $SD_{MZIP3} = 7.87$).

Die folgenden Tabellen geben die Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung wieder.

Tabelle 20

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die psychische Summenskala des SF-12 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	.91	2	76	.41	.023
Zeit*Diagnose	.01	2	76	.99	.00
Zeit*Intervention	1.32	2	76	.27	.034
Zeit*Diagnose*Intervention	.76	2	76	.47	.02

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Tabelle 21

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die psychische Summenskala des SF-12 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Diagnose	1	13.09	.001**	.15
Intervention	1	2.6	.11	.03
Diagnose*Intervention	1	.027	.87	.00

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, **: $p < .01$.

Die ANOVA ergab einen hochsignifikanten Haupteffekt der Diagnose ($F(1) = 13.09$; $p = .001$).

In der folgenden Abbildung werden die Mittelwerte der psychischen Summenskala grafisch dargestellt.

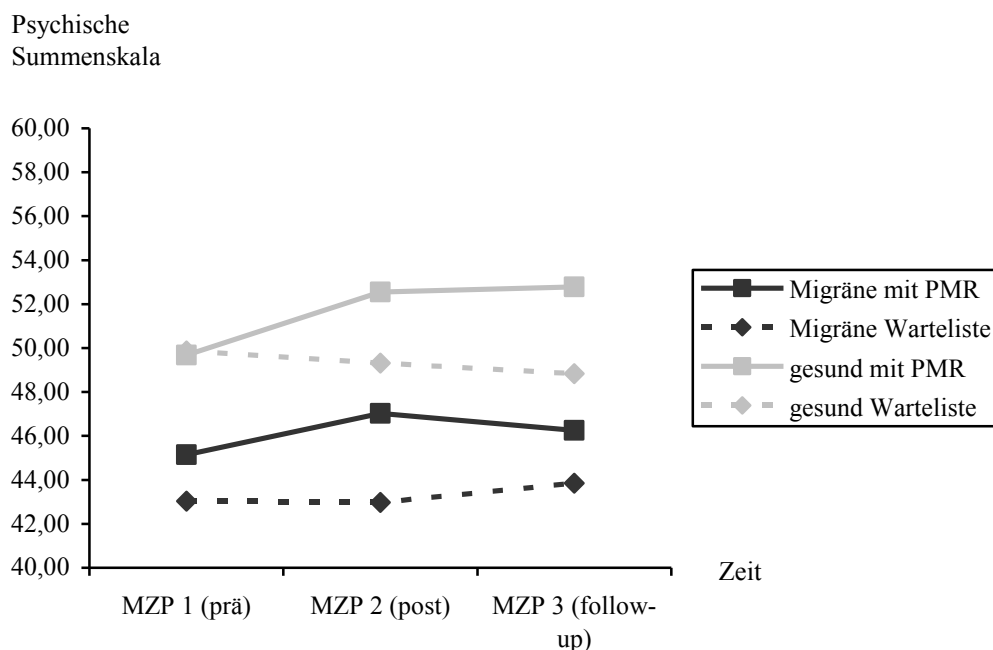


Abbildung 16. Verlauf der Punktwerte in der psychischen Summenskala des SF-12 über drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

5.2.2.3 Der SVF 78

Die einzelnen Skalen des SVF 78 lassen sich zu mehreren Summenscores zusammenfassen. Für die vorliegende Arbeit werden die Summenscores *positive Stressverarbeitungsstrategien* und *negative Stressverarbeitungsstrategien* dargestellt. In der folgenden Tabelle finden sich die deskriptiven Statistiken der positiven Stressverarbeitungsstrategien.

Tabelle 22

Deskriptive Statistiken des Summenscores positive Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.

	Diagnose	Intervention	N	M	SD
MZP 1 (prä)	Migräne	PMR	16	51.88	10.01
		Warteliste	19	51.08	8.84
	gesund	PMR	21	54.19	8.47
		Warteliste	25	52.04	10.68
MZP 2 (post)	Migräne	PMR	16	51.84	8.18
		Warteliste	19	52.51	8.36
	gesund	PMR	21	55.46	8.27
		Warteliste	25	53.56	9.45
MZP 3 (follow-up)	Migräne	PMR	16	53.67	8.36
		Warteliste	19	52.13	7.76
	gesund	PMR	21	55.46	9.29
		Warteliste	25	51.37	9.05

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Die Gruppe der Migränepatienten mit PMR-Training wies zum ersten und zweiten Messzeitpunkt ähnliche Werte auf ($M_{MZP1} = 51.88$, $SD_{MZP1} = 10.01$; $M_{MZP2} = 51.84$, $SD_{MZP2} = 8.18$) und eine leichte Zunahme zum dritten Messzeitpunkt ($M_{MZP3} = 53.67$, $SD_{MZP3} = 8.36$). In der Migränegruppe ohne PMR zeigte sich von der ersten zur zweiten Messung eine leichte Zunahme ($M_{MZP1} = 51.08$, $SD_{MZP1} = 8.84$; $M_{MZP2} = 52.51$, $SD_{MZP2} = 8.36$), die bis zur dritten Messung stabil blieb ($M_{MZP3} = 52.13$, $SD_{MZP3} = 7.76$). Bei den gesunden Teilnehmern mit PMR fanden sich anfangs höhere Werte verglichen mit den Migränepatienten, die im Verlauf der Untersuchung weitgehend stabil blieben ($M_{MZP1} = 54.19$, $SD_{MZP1} = 8.47$; $M_{MZP2} = 55.46$, $SD_{MZP2} = 8.27$; $M_{MZP3} = 55.46$, $SD_{MZP3} = 9.29$). Bei den gesunden Teilnehmern ohne PMR nahm der gemittelte Summenscore von der ersten zur zweiten Messung leicht zu ($M_{MZP1} = 52.04$, $SD_{MZP1} = 10.68$; $M_{MZP2} = 53.56$, $SD_{MZP2} = 9.45$), zur dritten Messung wieder leicht ab ($M_{MZP3} = 51.37$, $SD_{MZP3} = 9.05$). In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung dargestellt.

Tabelle 23

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Summenscore positive Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	1.6	2	76	.21	.041
Zeit*Diagnose	1.47	2	76	.24	.037
Zeit*Intervention	2.16	2	76	.12	.054
Zeit*Diagnose*Intervention	.15	2	76	.86	.004

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Tabelle 24

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Summenscore positive Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Diagnose	1	.61	.44	.008
Intervention	1	.73	.39	.009
Diagnose*Intervention	1	.32	.57	.004

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Die ANOVA mit Messwiederholung ergab keinerlei Haupt- oder Interaktionseffekte. Auf die grafische Darstellung wird somit verzichtet.

Es folgen die deskriptiven Statistiken für den Summenscore der negativen Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 in Tabelle 25.

Tabelle 25

Deskriptive Statistiken des Summenscores negative Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.

	Diagnose	Intervention	N	M	SD
MZP 1 (prä)	Migräne	PMR	16	55.43	11.95
		Warteliste	19	53.38	11.14
	gesund	PMR	21	48.27	9.77
		Warteliste	25	49.44	10.41
MZP 2 (post)	Migräne	PMR	16	53.61	10.21
		Warteliste	19	52.72	8.87
	gesund	PMR	21	46.83	8.98
		Warteliste	25	48.55	9.67
MZP 3 (follow-up)	Migräne	PMR	16	53.54	8.88
		Warteliste	19	54.52	9.59
	gesund	PMR	21	47.11	9.19
		Warteliste	25	49.43	9.29

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Die Migränepatienten der PMR-Gruppe zeigten vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt eine leichte Abnahme des Summenscores ($M_{MZP1} = 55.43$, $SD_{MZP1} = 11.95$; $M_{MZP2} = 53.61$, $SD_{MZP2} = 10.21$), der zur dritten Messung stabil blieb ($M_{MZP3} = 53.54$, $SD_{MZP3} = 8.88$). Die Migränepatienten ohne PMR zeigten zwischen der ersten und zweiten Messung kaum Veränderungen ($M_{MZP1} = 53.38$, $SD_{MZP1} = 11.14$; $M_{MZP2} = 52.72$, $SD_{MZP2} = 8.87$) und zur dritten Messung eine leichte Zunahme des Summenscores ($M_{MZP3} = 54.52$, $SD_{MZP3} = 9.59$). Die gesunden Teilnehmer wiesen niedrigere Werte auf als die Migränepatienten. Bei der Gruppe mit PMR-Training nahm dieser Wert im Verlauf der Untersuchung noch leicht ab ($M_{MZP1} = 48.27$, $SD_{MZP1} = 9.77$; $M_{MZP2} = 46.83$, $SD_{MZP2} = 8.98$; $M_{MZP3} = 47.11$, $SD_{MZP3} = 9.19$). Die gesunden Teilnehmer ohne PMR-Training zeigten kaum Veränderungen im Verlauf ($M_{MZP1} = 49.44$, $SD_{MZP1} = 10.41$; $M_{MZP2} = 48.55$, $SD_{MZP2} = 9.67$; $M_{MZP3} = 49.43$, $SD_{MZP3} = 9.29$).

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung aufgeführt.

Tabelle 26

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Summenscore negative Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	2.16	2	76	.12	.054
Zeit*Diagnose	0.03	2	76	.97	.001
Zeit*Intervention	1.19	2	76	.31	.03
Zeit*Diagnose*Intervention	.26	2	76	.77	.007

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Tabelle 27

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für den Summenscore negative Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Diagnose	1	7.15	.009**	.085
Intervention	1	.07	.8	.001
Diagnose*Intervention	1	.33	.57	.004

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, **: $p < .01$.

Die ANOVA mit Messwiederholung ergab einen hochsignifikanten Haupteffekt der Diagnose ($F(1) = 7.15$, $p = .009$). In der folgenden Abbildung werden die Verläufe der Summenscores der negativen Stressverarbeitungsstrategien für alle Gruppen veranschaulicht.

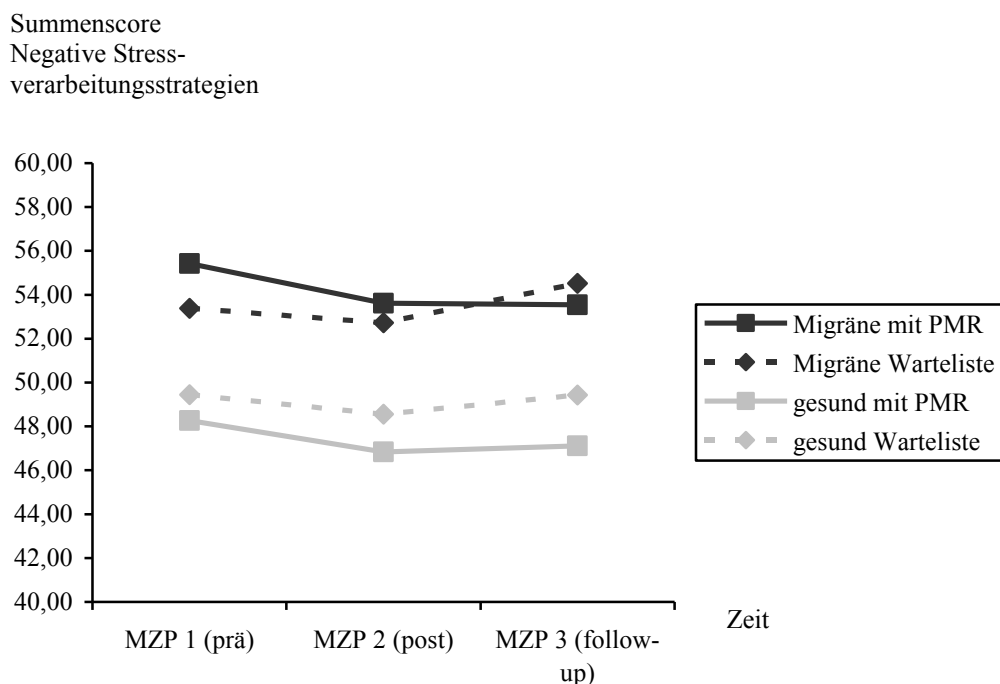


Abbildung 17. Verlauf der Punktwerte im Summenscore der negativen Stressverarbeitungsstrategien des SVF 78 über drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

5.2.3 Hypothese 3: Elektrophysiologische Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse zur Prüfung der dritten Hypothese dargestellt, die davon ausgeht, dass die untersuchten Migränepatienten höhere iCNV-Amplituden, höhere oCNV-Amplituden und niedrigere Habituationkoeffizienten aufweisen als die Gesunden. Hierfür wurden für die entsprechenden Variablen des Messzeitpunkts 1 jeweils t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Da gerichtete Hypothesen vorlagen, wurde einseitig getestet. Das Ergebnis für die iCNV wird in Tabelle 28 aufgeführt, das der oCNV in Tabelle 29.

Tabelle 28

Mittelwertvergleich für die iCNV zwischen Migränepatienten und Gesunden.

	N	M in μV	SD	δ	SE der Diff.	df	t	Sign.
Migräne	35	-11.65	5.65	-3.03	1.15	62	-2.63	.006**
gesund	46	-8.62	4.37					

Anmerkung. N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, μV : Mikrovolt, SD: Standardabweichung, δ : mittlere Differenz, SE: Standardfehler, Diff.: Differenz, df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, **: $p < .01$.

Tabelle 29

Mittelwertvergleich für die oCNV zwischen Migränepatienten und Gesunden.

	N	M in μV	SD	δ	SE der Diff.	df	t	Sign.
Migräne	35	-8.66	2.65	-1.96	.58	79	-3.39	.0005**
gesund	46	-6.7	2.51					

Anmerkung. N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, μV : Mikrovolt, SD: Standardabweichung, δ : mittlere Differenz, SE: Standardfehler, Diff.: Differenz, df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, **: $p < .01$.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Höhe der iCNV-Amplitude ($t(62) = -2.63$; $p = .006$) und der oCNV-Amplitude ($t(79) = -3.39$; $p = .0005$) im Sinne einer erhöhten Negativität bei den Migränepatienten.

Abbildung 18 zeigt die gemittelten CNV-Kurven von Migränepatienten und Gesunden im Vergleich.

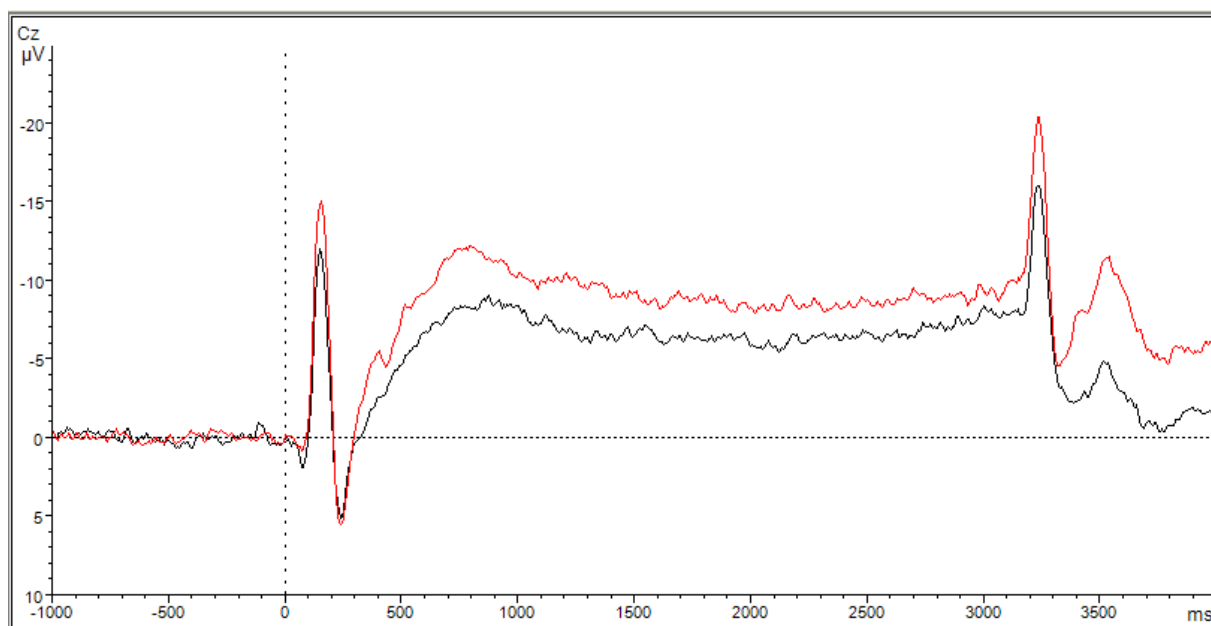


Abbildung 18. Grand Averages der CNV-Kurven von Migränepatienten und Gesunden im Vergleich. Rote Kurve: Grand Average der Migränepatienten. Schwarze Kurve: Grand Average der Gesunden.

In der Tabelle 30 wird das Ergebnis des Mittelwertvergleichs der Habitationskoeffizienten von Migränepatienten und Gesunden dargestellt.

Tabelle 30

Mittelwertvergleich für den Habituationkoeffizienten der iCNV zwischen Migränepatienten und Gesunden.

	N	M	SD	δ	SE der Diff.	df	t	Sign.
Migräne	35	-.05	1.08	-.18	.24	79	-.72	.224
gesund	46	.13	1.11					

Anmerkung. N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, δ : mittlere Differenz, SE: Standardfehler, Diff.: Differenz, df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, **: $p < .01$.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden ($t(79) = -.72$; $p = .22$).

Um das initiale kortikale Erregungsniveau von Migränepatienten und Gesunden einschätzen zu können, wurde zusätzlich ein Mittelwertvergleich der iCNV-Amplituden des ersten Blocks durchgeführt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 31 zu entnehmen.

Tabelle 31

Mittelwertvergleich für den ersten Block der iCNV zwischen Migränepatienten und Gesunden.

	N	M in μV	SD	δ	SE der Diff.	df	t	Sign. (zweiseitig)
Migräne	35	-13.74	6.9	-3.96	1.64	79	-2.41	.018*
gesund	46	-9.78	7.64					

Anmerkung. N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, μV : Mikrovolt, SD: Standardabweichung, δ : mittlere Differenz, SE: Standardfehler, Diff.: Differenz, df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, **: $p < .01$.

Es ergaben sich signifikant unterschiedliche Mittelwerte im ersten Block für die iCNV zwischen Migränepatienten und Gesunden ($t(62) = -2.63$; $p = .018$) im Sinne einer stärkeren Negativität bei den Migränepatienten.

5.2.4 Hypothese 4: Elektrophysiologische Normalisierung nach einem PMR-Training

Der folgende Abschnitt führt die Ergebnisse zur Prüfung der letzten Hypothese und damit einer möglichen Normalisierung der elektrophysiologischen Ausgangswerte bei Migränepatienten durch ein PMR-Training auf. Es wurden für alle CNV-Komponenten dreifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt. Es wurde zweiseitig getestet.

5.2.4.1 Ergebnisse für die iCNV

Die Ergebnisse für die frühe Komponente der CNV finden sich in den folgenden Tabellen. In der Tabelle 32 sind die deskriptiven Statistiken der iCNV-Amplitude über alle drei Messzeitpunkte für die beiden Faktoren Diagnose und Intervention dargestellt.

Tabelle 32

Deskriptive Statistiken der iCNV-Amplitude über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.

	Diagnose	Intervention	N	M in μV	SD
MZP 1 (prä)	Migräne	PMR	16	-11.46	4.79
		Warteliste	19	-11.81	6.4
	gesund	PMR	21	-8.19	3.25
		Warteliste	25	-8.97	5.18
MZP 2 (post)	Migräne	PMR	16	-8.68	3.54
		Warteliste	19	-11.22	4.85
	gesund	PMR	21	-8.66	4.35
		Warteliste	25	-7.76	5.13
MZP 3 (follow-up)	Migräne	PMR	16	-8.5	4.88
		Warteliste	19	-11.19	5.1
	gesund	PMR	21	-8.72	3.58
		Warteliste	25	-7.24	5.64

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, μV : Mikrovolt, SD: Standardabweichung.

Bei der Migränegruppe mit PMR zeigte sich ein Abfall der Amplitude zwischen der ersten und der zweiten Messung, danach ein stabiler Verlauf ($M_{\text{MZP1}} = -11.46 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP1}} = 4.79$; $M_{\text{MZP2}} = -8.68 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP2}} = 3.54$; $M_{\text{MZP3}} = -8.5 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP3}} = 4.88$). Die Migränegruppe ohne PMR zeigte zum ersten Messzeitpunkt ähnlich hohe Amplituden, die im Verlauf der Untersuchung stabil blieben ($M_{\text{MZP1}} = -11.81 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP1}} = 6.4$; $M_{\text{MZP2}} = -11.22 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP2}} = 4.85$; $M_{\text{MZP3}} = -11.19 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP3}} = 5.1$). Für die Gruppe der gesunden Probanden mit PMR-Training ergaben sich anfangs niedrigere Werte mit einem weitgehend stabilen Verlauf ($M_{\text{MZP1}} = -8.19 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP1}} = 3.25$; $M_{\text{MZP2}} = -8.66 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP2}} = 4.35$; $M_{\text{MZP3}} = -8.72 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP3}} = 3.58$), ebenso wie für die Gruppe der Gesunden ohne PMR-Training ($M_{\text{MZP1}} = -8.97 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP1}} = 5.18$; $M_{\text{MZP2}} = -7.76 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP2}} = 5.13$; $M_{\text{MZP3}} = -7.24 \mu\text{V}$, $SD_{\text{MZP3}} = 5.64$).

Die folgenden Tabellen enthalten die Ergebnisse der ANOVA zum Verlauf der iCNV mit den Faktoren Diagnose und Intervention, in der Tabelle 33 finden sich die Ergebnisse der Innersubjekteffekte und in der Tabelle 34 die Ergebnisse der Zwischensubjekteffekte.

Tabelle 33

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die iCNV-Amplitude mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	3.72	2	76	.029*	.089
Zeit*Diagnose	1.19	2	76	.31	.03
Zeit*Intervention	.05	2	76	.951	.001
Zeit*Diagnose*Intervention	3.39	2	76	.039*	.08

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, *: $p < .05$.

Tabelle 34

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die iCNV-Amplitude mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Diagnose	1	5.35	.023*	.07
Intervention	1	.48	.49	.01
Diagnose*Intervention	1	1.55	.22	.02

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, **: $p < .01$.

Es ergaben sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ($F(2, 76) = 3.72$; $p = .029$) und ein hochsignifikanter Haupteffekt der Diagnose ($F(1) = 5.35$; $p = .023$). Zudem zeigte sich eine signifikante Interaktion der Faktoren Zeit, Diagnose und Intervention ($F(2, 76) = 3.39$; $p = .039$).

Die folgende Abbildung veranschaulicht den Verlauf der iCNV über die drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

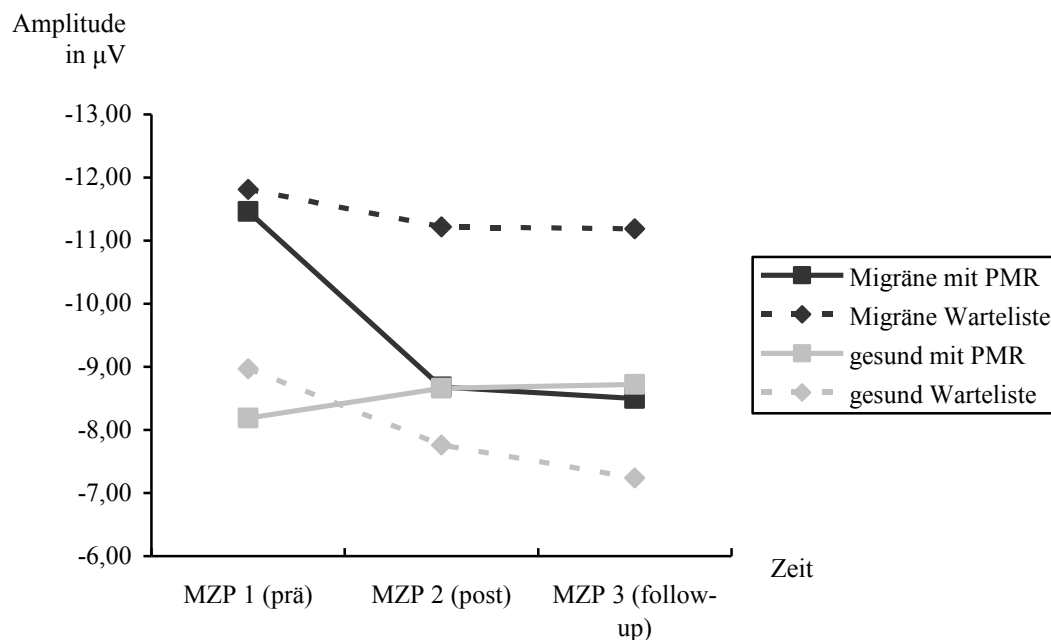


Abbildung 19. Verlauf der iCNV über drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

Da SPSS für Varianzanalysen keine Post-Hoc-Tests für Messwiederholungsfaktoren anbietet, wurde ein t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen der Gruppe 1 (Migräne mit PMR) und der Gruppe 4 (gesund Warteliste) zum Messzeitpunkt 2 und 3 durchgeführt, um zu prüfen, ob sich Migränepatienten nach einem PMR-Training noch von Gesunden ohne ein PMR-Training in der iCNV-Amplitude unterscheiden. Die folgenden Tabellen führen die Ergebnisse auf.

Tabelle 35

Mittelwertvergleich für die iCNV zwischen Migränepatienten mit PMR-Training und Gesunden ohne PMR-Training zum Messzeitpunkt 2.

	N	M in μV	SD	δ	SE der Diff.	df	t	Sign.
Migräne	16	-8.68	3.54	-0.93	1.47	39	-0.63	.53
gesund	25	-7.76	5.13					

Anmerkung. N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, μV : Mikrovolt, SD: Standardabweichung, δ : mittlere Differenz, SE: Standardfehler, Diff.: Differenz, df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz.

Tabelle 36

Mittelwertvergleich für die iCNV zwischen Migränapatienten mit PMR-Training und Gesunden ohne PMR-Training zum Messzeitpunkt 3.

	N	M in μV	SD	δ	SE der Diff.	df	t	Sign.
Migräne	16	-8.5	4.88	-1.26	1.72	39	-.73	.47
gesund	25	-7.24	5.64					

Anmerkung. N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, μV : Mikrovolt, SD: Standardabweichung, δ : mittlere Differenz, SE: Standardfehler, Diff.: Differenz, df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz.

Es ergaben sich weder zum Messzeitpunkt 2 ($t(39) = -.63$; $p = .53$) noch zum Messzeitpunkt 3 ($t(39) = -.73$; $p = .47$) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

5.2.4.2 Ergebnisse für die oCNV

Die folgenden Tabellen enthalten die Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für die Gesamt-CNV. In Tabelle 37 sind die deskriptiven Statistiken der oCNV-Amplitude über alle drei Messzeitpunkte für die beiden Faktoren Diagnose und Intervention dargestellt.

Tabelle 37

Deskriptive Statistiken der oCNV-Amplitude über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.

	Diagnose	Intervention	N	M in μV	SD
MZP 1 (prä)	Migräne	PMR	16	-8.58	2.26
		Warteliste	19	-8.72	3
	gesund	PMR	21	-6.3	2.23
		Warteliste	25	-7.04	2.73
MZP 2 (post)	Migräne	PMR	16	-6.59	1.93
		Warteliste	19	-7.08	2.07
	gesund	PMR	21	-5.61	4
		Warteliste	25	-5.6	2.74
MZP 3 (follow-up)	Migräne	PMR	16	-6.28	2.41
		Warteliste	19	-6.71	2.55
	gesund	PMR	21	-6.3	2.57
		Warteliste	25	-5.72	3.72

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, μV : Mikrovolt, SD: Standardabweichung.

Es ergab sich in allen Gruppen ein leichter Abfall der gemittelten oCNV-Amplitude mit einer zur ersten Messung stärker ausgeprägten Negativität bei den beiden Migränegruppen verglichen mit den Gesunden.

Die folgenden Tabellen enthalten die Ergebnisse der ANOVA zum Verlauf der oCNV mit den Faktoren Diagnose und Intervention. In der Tabelle 38 finden sich die Ergebnisse der Innersubjekteffekte und in der Tabelle 39 die Ergebnisse der Zwischensubjekteffekte.

Tabelle 38

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die oCNV-Amplitude mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	11.96	2	76	.000**	.24
Zeit*Diagnose	2.27	2	76	.11	.056
Zeit*Intervention	.27	2	76	.76	.007
Zeit*Diagnose*Intervention	.7	2	76	.5	.02

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, **: $p < .01$.

Tabelle 39

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die oCNV-Amplitude mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Diagnose	1	6.06	.02*	.07
Intervention	1	.17	.69	.002
Diagnose*Intervention	1	.09	.76	.001

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat, *: $p < .05$.

Es ergaben sich ein hochsignifikanter Haupteffekt der Zeit ($F(2, 76) = 11.96$; $p < .01$) und ein signifikanter Haupteffekt der Diagnose ($F(1) = 6.06$; $p = .02$).

Die folgende Abbildung veranschaulicht den Verlauf der oCNV über die drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

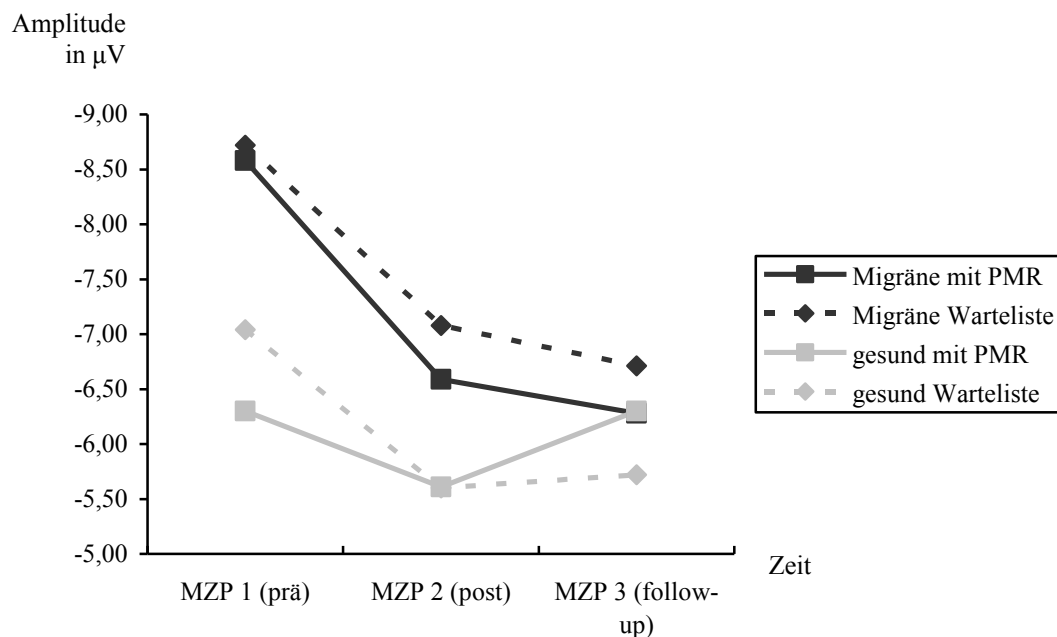


Abbildung 20. Verlauf der oCNV über drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

Auf Grund fehlender Interaktionen wurde auf die Durchführung von Post-Hoc-Tests verzichtet.

In der Abbildung 21 werden die Grand Averages der oCNV-Kurven der beiden Migränegruppen zu t2, in der Abbildung 22 zu t3 dargestellt.

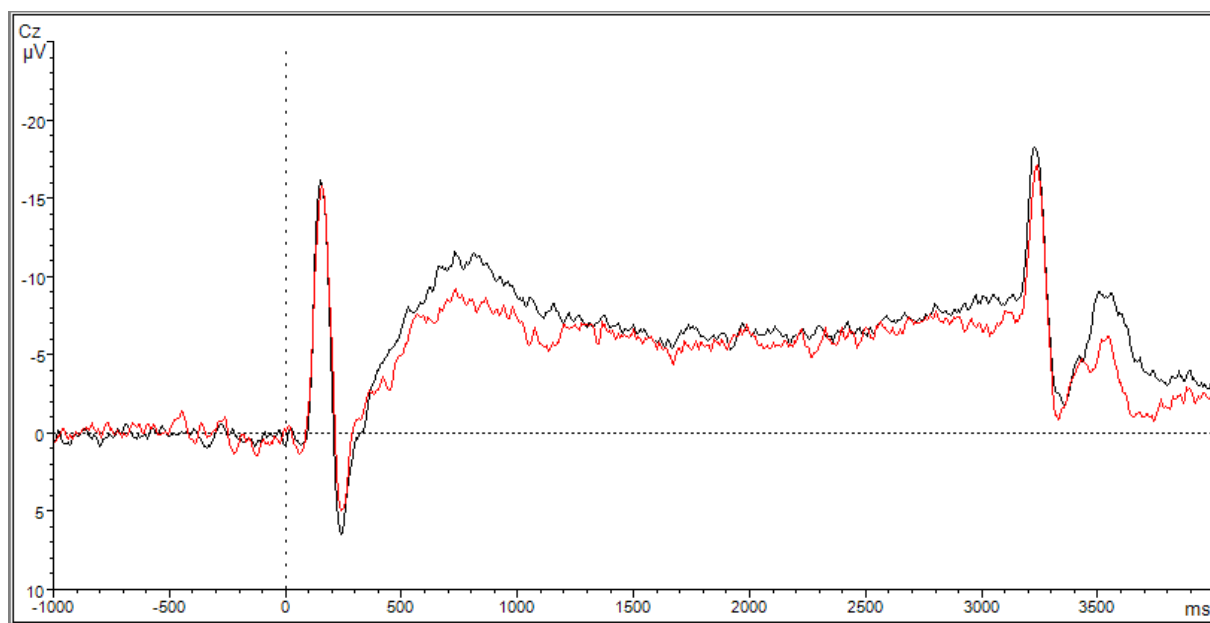


Abbildung 21. Grand Averages der oCNV-Kurven beider Migränegruppen zu Messzeitpunkt 2 im Vergleich. Rote Kurve: Grand Average der Migränepatienten mit PMR-Training. Schwarze Kurve: Grand Average der Migränepatienten ohne PMR-Training.

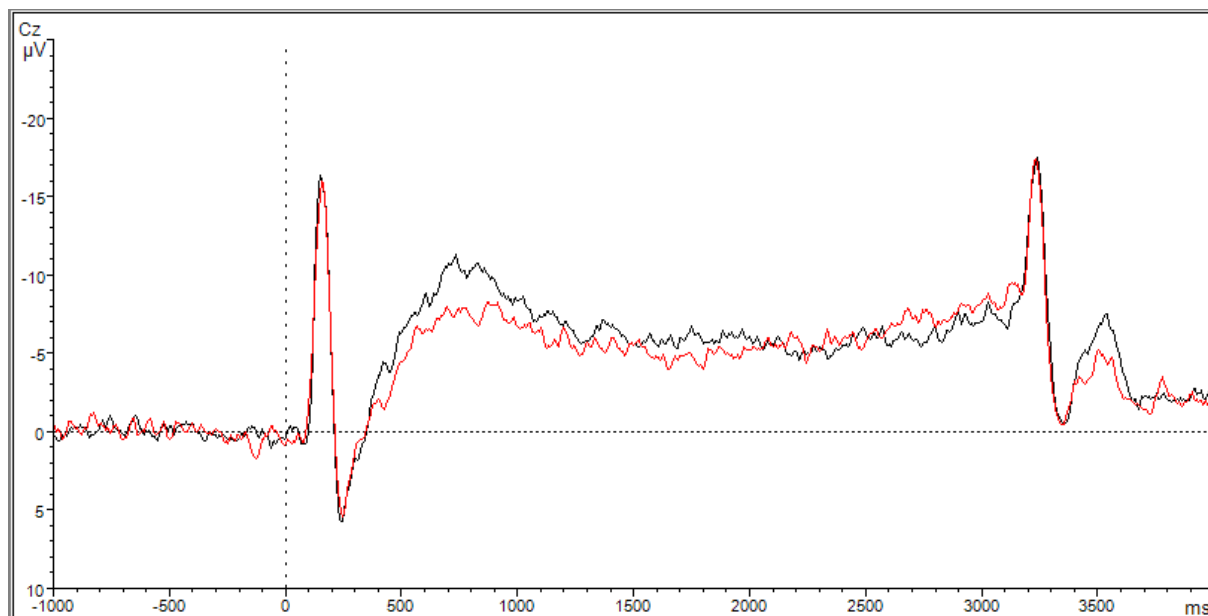


Abbildung 22. Grand Averages der oCNV-Kurven beider Migränegruppen zu Messzeitpunkt 3 im Vergleich. Rote Kurve: Grand Average der Migränepatienten mit PMR-Training. Schwarze Kurve: Grand Average der Migränepatienten ohne PMR-Training.

5.2.4.3 Ergebnisse für den Habituationkoeffizienten

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für den Habituationkoeffizienten dargestellt. Der Tabelle 40 sind die deskriptiven Statistiken der Habituationkoeffizienten über alle drei Messzeitpunkte für die beiden Faktoren Diagnose und Intervention zu entnehmen.

Tabelle 40

Deskriptive Statistiken der Habituationskoeffizienten über die drei Messzeitpunkte mit den Faktoren Diagnose und Intervention.

	Diagnose	Intervention	N	M	SD
MZP 1 (prä)	Migräne	PMR	16	.20	1.28
		Warteliste	19	-.26	.87
	gesund	PMR	21	-.03	1.23
		Warteliste	25	.26	1.01
MZP 2 (post)	Migräne	PMR	16	-.31	.94
		Warteliste	19	-.18	.93
	gesund	PMR	21	.21	.85
		Warteliste	25	-.01	.83
MZP 3 (follow-up)	Migräne	PMR	16	.31	.58
		Warteliste	19	.10	.87
	gesund	PMR	21	.08	.81
		Warteliste	25	-.14	.82

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt, N: Stichprobengröße, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Bei allen Gruppen war ein wenig stringenter Verlauf des Habituationskoeffizienten im Verlauf der Untersuchung zu erkennen. So war bei den Migränepatienten mit PMR-Training anfangs ein leicht positiver Koeffizient ($M_{MZP1} = .20$, $SD_{MZP1} = 1.28$) festzustellen, der zum zweiten Messzeitpunkt abnahm und negativ ($M_{MZP2} = -.31$, $SD_{MZP2} = .94$), zum dritten Messzeitpunkt aber wieder positiv war ($M_{MZP3} = .31$, $SD_{MZP3} = .58$). Bei der Gruppe der Migränepatienten ohne PMR waren zum Messzeitpunkt 1 und 2 negative Koeffizienten festzustellen ($M_{MZP1} = -.26$, $SD_{MZP1} = .87$; $M_{MZP2} = -.18$, $SD_{MZP2} = .93$), zum dritten Messzeitpunkt leicht positive Koeffizienten ($M_{MZP3} = .10$, $SD_{MZP3} = .87$). Die gesunde Kontrollgruppe ohne PMR wies anfangs Koeffizienten nahe Null auf ($M_{MZP1} = -.03$; $SD_{MZP1} = 1.23$), die bei der zweiten Messung leicht positiv ausfielen ($M_{MZP2} = .21$, $SD_{MZP2} = .85$) und bei der dritten Messung wieder nahe Null war ($M_{MZP3} = .08$, $SD_{MZP3} = .81$). Die Gruppe der Gesunden ohne PMR-Training hatte zunächst einen positiven Habituationskoeffizienten ($M_{MZP1} = .26$, $SD_{MZP1} = 1.01$), der zur zweiten Messung abnahm ($M_{MZP2} = -.01$, $SD_{MZP2} = .83$) und beim letzten Messzeitpunkt leicht negativ wurde ($M_{MZP3} = -.14$, $SD_{MZP3} = .82$).

In den Tabellen 41 bis 43 finden sich die Ergebnisse der ANOVA zum Verlauf des Habituationskoeffizienten mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Die Tabelle 41 gibt die Ergeb-

nisse der Innersubjekteffekte und die Tabelle 42 die Ergebnisse der Zwischensubjekteffekte wieder.

Tabelle 41

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Habituationskoeffizienten mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Tests der Innersubjekteffekte.

	F	Hypothese df	Fehler df	Sign.	η_p^2
Zeit	.79	2	76	.46	.02
Zeit*Diagnose	2.7	2	76	.07	.07
Zeit*Intervention	.25	2	76	.78	.006
Zeit*Diagnose*Intervention	1.74	2	76	.18	.04

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Tabelle 42

Ergebnisse der dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die Habituationskoeffizienten mit den Faktoren Diagnose und Intervention. Test der Zwischensubjekteffekte.

	df	F	Sign.	η_p^2
Diagnose	1	.4	.53	.005
Intervention	1	.74	.39	.009
Diagnose*Intervention	1	.24	.63	.003

Anmerkung. df: Freiheitsgrade, Sign.: Signifikanz, η_p^2 : partielles Eta-Quadrat.

Für den Habituationskoeffizienten ergaben sich weder Haupt- noch Interaktionseffekte. Für die Interaktion der Faktoren Zeit und Diagnose ergab sich eine Tendenz, die jedoch über dem 5 %-Niveau blieb ($F(2, 76) = 2.7$; $p = .07$). Um die Reliabilität des Habituationskoeffizienten in dieser Untersuchung besser einschätzen zu können, wurde eine Produkt-Moment Korrelation über die drei Messzeitpunkte für alle Teilnehmer ohne Intervention berechnet. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 43 dargestellt.

Tabelle 43

Korrelationen des Habituationskoeffizienten über die Messzeitpunkte.

		MZP 1	MZP 2	MZP 3
MZP 1	Korrelation nach Pearson	1	-.004	.14
	Signifikanz		.98	.38
MZP 2	Korrelation nach Pearson		1	.004
	Signifikanz			.98

Anmerkung. MZP: Messzeitpunkt.

Die Korrelation des Habituationskoeffizienten der zweiten Messung korrelierte mit dem der ersten und der dritten Messung zu annähernd Null ($r = -.004$, $p = .98$ und $r = .004$, $p = .98$); zwischen dem ersten und dem dritten Messzeitpunkt ergab sich ebenfalls keine signifikante Korrelation ($r = .14$, $p = .38$).

Die folgende Abbildung veranschaulicht den Verlauf des Habituationskoeffizienten über die drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

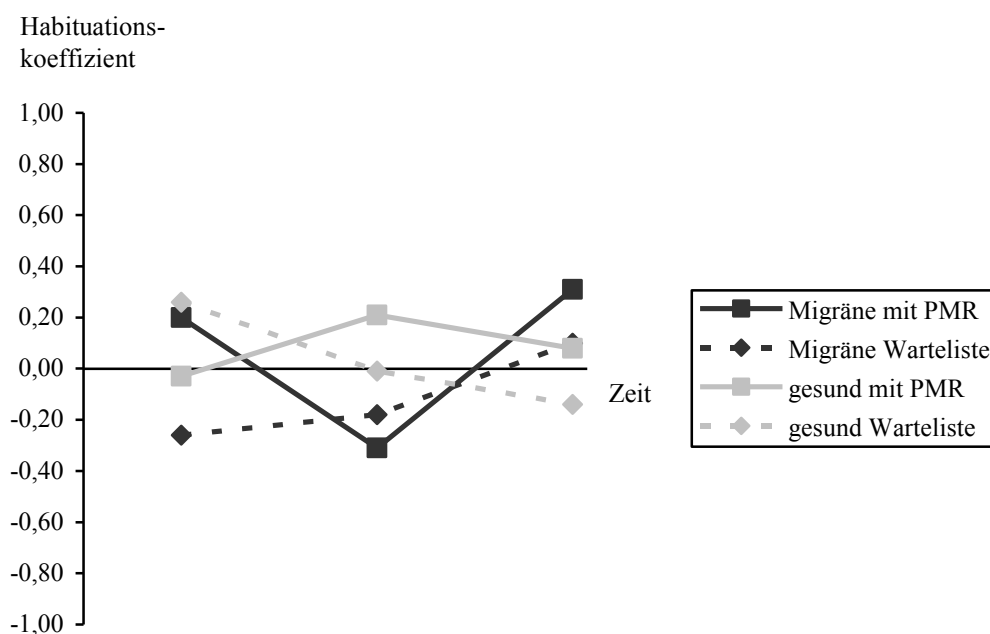


Abbildung 23. Verlauf des Habituationskoeffizienten über drei Messzeitpunkte für alle vier Gruppen.

6 Diskussion und Ausblick

Die vorliegende Untersuchung ging der Frage nach, inwiefern sowohl klinische und psychologische als auch elektrophysiologische Variablen von einem PMR-Training bei Migräne beeinflusst werden. Im folgenden Kapitel werden die im Abschnitt 5 dargestellten Befunde vor dem Hintergrund bisher durchgeführter Untersuchungen sowie der hier angewandten Methodik interpretiert und diskutiert. Schließlich wird ein Ausblick gegeben.

6.1 Diskussion der Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse zu den klinischen und psychologischen Effekten des PMR-Trainings, danach die Ergebnisse zu elektrophysiologischen Unterschieden zwischen Migränepatienten und Gesunden und schließlich zu ihrer Beeinflussung durch die PMR genannt und diskutiert.

6.1.1 Klinische Effekte eines PMR-Training – Hypothese 1

Auf der Grundlage der einschlägigen Literatur wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich durch ein PMR-Training die Migränehäufigkeit, gemessen an der Anzahl der Migräneattacken sowie den Migränetagen pro Monat, verringert. Diese Annahme konnte für beide Häufigkeitsmaße bestätigt werden. Es zeigte sich, dass die Anzahl der monatlichen Migräneattacken von zunächst 3.81 auf 2.88 zum zweiten Messzeitpunkt und 2.25 zum dritten Messzeitpunkt abnahm, was eine durchschnittliche Reduktion um 24 % bzw. 41 % bedeutet. Die ANOVA ergab einen signifikanten Zeiteffekt ($p = .02$) sowie eine signifikante Interaktion von Zeit und Intervention ($p = .017$). Der Haupteffekt der Zeit verdeutlicht eine statistisch bedeutsame Abnahme der monatlichen Migräneattacken über beide Migränegruppen hinweg. Durch die signifikante Interaktion von Zeit und Intervention wird ersichtlich, dass hinter dieser Abnahme eine unterschiedliche Entwicklung in beiden Gruppen steht: während in der Migränegruppe ohne PMR nur vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt ein leichter Rückgang der Migräneattacken zu beobachten war, nahm die Migränehäufigkeit in der Gruppe mit PMR kontinuierlich und stark ab. Der Effekt ist mit einem partiellen Eta-Quadrat von $\eta^2 = .22$ sowohl für den Haupteffekt der Zeit als auch für die Interaktion als groß einzuschätzen (Eid, Gollwitzer & Schmitt, 2010).

Bei den Migränetagen fand sich für die PMR-Gruppe eine Abnahme von anfangs durchschnittlich 5.5 Tagen auf 3.88 Tage zur zweiten Messung und 3.13 Tage zur dritten Messung. Dies entspricht einer prozentualen Reduktion um 29 % bzw. 43 %. Die ANOVA ergab sowohl einen Haupteffekt der Zeit ($p = .001$) als auch eine Interaktion von Zeit und Intervention ($p = .046$). Der Interaktionseffekt lässt sich auch hier dahingehend interpretieren, dass die

Abnahme der Migränetage pro Monat in der PMR-Gruppe deutlich stärker ausgeprägt war, als in der Gruppe ohne PMR. Dieser Effekt ist mit $\eta^2 = .18$ als groß einzustufen (Eid et al., 2010). Der hochsignifikante Zeiteffekt verdeutlicht jedoch, dass auch in der Gruppe ohne PMR-Training eine Abnahme der Migränetage zu beobachten war, wenn auch weniger stark als in der Interventionsgruppe. Auf diesen Punkt soll weiter unten eingegangen werden. Schließlich fällt eine Tendenz für einen Haupteffekt der Intervention ($p = .06$) auf, der sich dadurch erklärt, dass die Migränegruppe mit PMR bereits zur ersten Messung einen etwas niedrigeren Wert aufwies.

Die prozentualen klinischen Verbesserungsraten sind in dieser Untersuchung ähnlich wie von Goslin und Kollegen (1999) angegeben; hier fanden die Autoren eine Symptomabnahme von 41 %. Nestoriuc und Martin (2007) konnten in ihrer Metaanalyse zeigen, dass sich die Symptomatik bei vielen Patienten in der Follow-up-Messung verglichen mit der post-Messung noch einmal reduziert hatte, was auch in dieser Untersuchung der Fall war. Dies lässt darauf schließen, dass die vermittelte Technik auch nach Beendigung des Kurses von den Untersuchungsteilnehmern selbstständig angewandt wurde. Dies wurde zur dritten Messung auch erfragt und von den Teilnehmern bestätigt. Die von den Probanden angegebene Häufigkeit der durchgeführten Übungen variierte zwischen *täglich* und *mehrmals in der Woche*, wobei beide Antworten in etwa gleich häufig gegeben wurden. Keiner der Teilnehmer gab an, die Übungen aufgegeben zu haben. Dennoch scheint der Transfer in den Alltag eine der wichtigsten Herausforderungen bei der Vermittlung von Entspannungstechniken zu sein, da immerhin die Hälfte der Migränapatienten die Häufigkeit der PMR-Übungen von *täglich* während der Zeit des Kurses auf *mehrmals in der Woche* innerhalb der relativ kurzen Zeitspanne von drei Monaten reduziert hatte.

Durch die weitergeführte Anwendung der PMR nach dem Kursende wurden somit Effekte erzielt, die deutlich über die der Interventionszeit von sechs Wochen hinausgehen. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die Anwender mit zunehmender Übung die Technik weiter verinnerlichen (Lisspers & Öst 1990), sodass ein mehrwöchiges Training eher als Einführung in eine Entspannungsmethode anzusehen ist. Erst durch die weitergeführte selbständige Übung wird die Technik dann vertieft und verinnerlicht. Zum anderen wäre denkbar, dass die erzielten Effekte über Mechanismen erreicht werden, die sich in ihrer Wirkung steigern. Als Wirkmechanismen der PMR bei Migräne wurden unter anderem kognitive Veränderungen vermutet. So geht man davon aus, dass sich die Kontrollüberzeugung und die Selbstwirksamkeitserwartung (Bandura, 1977) erhöhen. Dies erklärt sich dadurch, dass die Anwender von Entspannungstechniken regelmäßige Erfolge im Kontrollerleben in Form eines Entspan-

nungseffektes erfahren (Diezemann, 2011). Dies steht in starkem Kontrast zu dem Unsicherheitsgefühl von Migränapatienten und dem Eindruck, der Erkrankung ausgeliefert zu sein (Rutberg & Öhring, 2012). Es ist anzunehmen, dass sich dieser Effekt mit jeder erfolgreichen Übung stärkt, sodass bei den Patienten die Überzeugung gefestigt wird, ihren Entspannungszustand und damit Teile ihrer Erkrankung steuern zu können. Über welche Mechanismen eine verstärkte Selbstwirksamkeits- oder Kontrollerwartung eine Senkung der Migränehäufigkeit bewirkt, ist bislang nicht erforscht. Es zeichnet sich jedoch zunehmend ab, welche große Rolle die Erwartungshaltung eines Patienten spielt (Autret, Valade & Debais, 2012; Kropp et al., 2015). So ist denkbar, dass die Erwartung einer Migräneattacke in einer bestimmten Situation (z.B. durch das Auftreten eines bekannten Triggerfaktors) zu einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung wird und damit das Auftreten eines Migräneanfalls begünstigt (Milde-Busch, Straube, Heinen & von Kries, 2012). Folglich könnte die Überzeugung etwas gegen die Erkrankung tun zu können, über Erwartungseffekte als Schutzfaktor fungieren. In diese Richtung weist auch der Befund einer aktuellen Studie, in der gezeigt werden konnte, dass die Erwartung einer Wirksamkeit einen großen Anteil des Effekts eines Medikaments bzw. eines Placebos erklären kann (Bingel, 2014).

Als weiterer Mediator in der Wirkung von PMR bei Migräne wurde die soziale Unterstützung diskutiert (Litt, 1986). Migränapatienten geben an immerwährend auf das Verständnis ihrer sozialen Umgebung angewiesen zu sein, sowohl in der Familie als auch im Arbeitsumfeld und Freundeskreis. Nicht selten führt dies zu einem Rückzug aus sozialen Aktivitäten, was als belastend empfunden wird (Ruiz de Velasco, González, Etxeberria & Garcia-Monco, 2003). Durch die Teilnahme am PMR-Kurs standen die Migränapatienten in regelmäßigem Kontakt zu anderen Betroffenen, tauschten persönliche Erfahrungen mit ihrer Erkrankung aus und gaben einander Hilfestellung bei der Durchführung der Übungen. Diesbezüglich beinhaltete das PMR-Training auch Elemente einer Selbsthilfegruppe. Derartige Formen der sozialen Unterstützung werden von Kopfschmerzpatienten als sehr wohltuend empfunden (Klapper, Stanton & Seawell, 1992). Zur Wirkweise solcher Gruppen und der durch die Teilnahme an Selbsthilfegruppen erzielten Effekte liegen jedoch nur wenige Befunde vor (Kohlenberg & Cahn, 1981). Dass sich Gruppen motivationssteigernd auswirken, lässt sich im Bereich sportlicher Aktivitäten zeigen (Toropainen & Rinne, 1998). In einer aktuellen Studie wurde nach Faktoren gefragt, die aus Sicht der Zielgruppe die Motivation zur Teilnahme an sportlichen Aktivitäten steigern. Als wichtig wurden soziale Aspekte angesehen, dass also der Sport gemeinsam mit anderen praktiziert wird, z.B. Freunden oder Familienangehörigen (Cross-Bardell et al., 2015).

Es ist mit Blick auf den Verlauf der monatlichen Tage mit Migräne bemerkenswert, dass auch bei der Gruppe ohne PMR eine Abnahme zu beobachten war, wenngleich auch weniger stark. Eine Erklärung hierfür könnten Effekte sein, die durch das Führen eines Kopfschmerzkalenders entstehen. So sind Migränepatienten mit Kopfschmerzkalender eher in der Lage, zielgerichtet mit ihrem Arzt zu kommunizieren und ihre Beschwerden deutlich zu machen, was in der Folge eine bessere Behandlung ermöglicht (Baos et al., 2005). Denkbar sind auch Einflüsse wie eine Regression zur Mitte oder der Hawthorne-Effekt.

Zusammengefasst stützen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung die Annahme einer Wirksamkeit von PMR bei der Migräneerkrankung im Sinne einer Abnahme der Kopfschmerzhäufigkeit.

6.1.2 Veränderung psychologischer Parameter durch PMR-Training – Hypothese 2

Vor dem Hintergrund der bekannten psychiatrischen Komorbiditäten der Migräne wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich ein regelmäßiges Training der PMR auf die psychologischen Parameter *Angst*, *Depression*, *Lebensqualität* und *Stressverarbeitung* auswirkt. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse werden einzeln für die jeweils eingesetzten Messverfahren diskutiert.

6.1.2.1 HADS-D

Die ANOVA für den Angst-Summenscore des HADS-D ergab einen signifikanten Haupteffekt der Diagnose ($p = .002$). Es zeigte sich also, dass Migränepatienten eine stärker ausgeprägte Angstsymptomatik aufwiesen als gesunde Kontrollprobanden, die sich durch ein PMR-Training nicht statistisch bedeutsam reduzierte. Dennoch ließ sich eine Tendenz für die Interaktion von Zeit und Intervention feststellen ($p = .09$), die andeutet, dass bei Migränepatienten und Gesunden die Angstsymptomatik nach einem PMR-Training abnimmt. Für den Depressions-Summenscore des HADS-D ergab sich lediglich ein signifikanter Haupteffekt der Diagnose ($p = .004$), der verdeutlicht, dass Migränepatienten eine stärker ausgeprägte Depressivität aufweisen als Gesunde. Es fanden sich allerdings keine Einflüsse des PMR-Trainings auf die Depressivität. Damit stützen die vorliegenden Ergebnisse Befunde anderer Studien zu Unterschieden zwischen Migränepatienten und Gesunden in der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich der Angst- und Depressionssymptomatik (Antonaci et al., 2011; Buse et al. 2013). Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen konnte jedoch kein Einfluss des PMR-Trainings auf Angstsymptome und die Depression festgestellt werden. Marcus et al. fanden in ihrem Vergleich von Physiotherapie und Entspannung eine signifikant höhere Reduktion der Depression mit PMR als mit Physiotherapie (Marcus et al., 1998). Nestoriuc und Martin (2007)

konnten in ihrer Metaanalyse bei der Anwendung von Biofeedback und anderen behavioralen Therapiemethoden für die Depression mittelgroße bis starke und für die Angstsymptomatik kleine bis mittlere Effekte zeigen. Die Unterschiede lassen sich zum Teil durch die kleine Stichprobe dieser Arbeit erklären. Zum anderen fassten Nestoriuc und Martin verschiedene nicht-medikamentöse Ansätze in der Migränetherapie zusammen, sodass die von ihnen gefundenen Effekte nicht die spezifische Wirkung von PMR bei Migräne widerspiegeln. Weiterhin ist es schwer die Ergebnisse zu vergleichen, da unterschiedliche Messinstrumente verwendet wurden. Für die vorliegende Untersuchung gelangte der HADS-D zum Einsatz. Dies ist ein Fragebogen zur Erfassung von Angst- und Depressionssymptomen bei körperlich Erkrankten. Mit dem Ziel, eine möglichst geringe Verzerrung des Testergebnisses durch körperliche Symptome einer Depression zu erreichen, wird bei diesem Fragebogen auf eben diese verzichtet. Möglicherweise sind es aber genau diese Symptome, die sich am ehesten durch ein PMR-Training beeinflussen lassen. Zusammengefasst weisen Migräneerkrankte eine größere Symptomlast hinsichtlich Angst und Depression auf, die sich durch ein PMR-Training nur in geringem Maße verändert. Die Ergebnisse zur Angst- und Depressionssymptomatik lassen sich als eine Tendenz interpretieren, die mit einer deutlich größeren Stichprobe überprüft werden sollte.

6.1.2.2 SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich für die körperliche Summenskala des SF-12 ein signifikanter Haupteffekt der Diagnose ($p < .001$) und eine signifikante Interaktion von Zeit und Diagnose ($p = .01$). Dies zeigt, dass die Migränepatienten insgesamt eine größere Einschränkung ihres körperlichen Wohlbefindens aufwiesen als Gesunde. Der Interaktionseffekt verdeutlicht, dass sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes bei den Migränepatienten größere Veränderungen einstellten als bei den gesunden Kontrollprobanden. Die Migränegruppe mit PMR wies hier die größte Zunahme innerhalb der körperlichen Summenskala auf, während bei der Migränegruppe ohne PMR eine leichte Zunahme zu beobachten war. Dieser Unterschied in der zeitlichen Entwicklung zwischen diesen beiden Gruppen wird jedoch nicht signifikant, wie an der Interaktion von Zeit, Diagnose und Intervention erkennbar wird ($p = .34$). Für die psychische Summenskala des SF-12 fand sich ein signifikanter Haupteffekt der Diagnose ($p = .001$), der anzeigt, dass die Migränepatienten auch bezüglich ihres psychischen Wohlbefindens eine größere Belastung aufwiesen als Gesunde. Diesbezüglich stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Studien, die eine Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Migränepatienten gefunden haben. Lipton und Kollegen (2003) konnten in einer Befragung von 200 Migräneerkrankten und 200

gesunden Vergleichspersonen zeigen, dass die Lebensqualität bei Migräne signifikant reduziert ist. Die Autoren setzten hierfür den SF-36 ein, die Langversion des hier angewandten SF-12. Daher sind die Ergebnisse gut vergleichbar und es zeigen sich größtenteils sehr ähnliche Werte in beiden Untersuchungen. Gründe für die geringer eingeschätzte Lebensqualität liegen zum einen in der Dominanz der Schmerzen im täglichen Leben (Steiner et al. 2014), zum anderen in der schon vorher gezeigten erhöhten Angst- und Depressionssymptomatik (Buse & Andrasik, 2009). Durch das PMR-Training ließ sich keine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Migränepatienten zeigen bzw. innerhalb der körperlichen Summenskala eine Verbesserung, die nicht eindeutig auf das Training zurückzuführen ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Varkey et al. (2011), die keine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität feststellen konnten.

6.1.2.3 SVF 78

Der SVF 78 unterscheidet positive und negative Stressverarbeitungsstrategien. Die positiven Strategien sind geeignet das Stressniveau zu senken, während die negativen Strategien das Stressniveau steigern.

Für die positiven Stressverarbeitungsstrategien konnten keine Haupt- und keine Interaktionseffekte festgestellt werden. Somit unterschieden sich Migränepatienten in dieser Untersuchung nicht von Gesunden und auch durch ein PMR-Training stellten sich keine Veränderungen ein. Bei den negativen Stressverarbeitungsstrategien ergab sich ein signifikanter Haupteffekt der Diagnose mit einer deutlich höheren Ausprägung negativer Stressverarbeitungsstrategien bei den Migränepatienten. Diese ließen sich allerdings nicht durch das PMR-Training beeinflussen.

Die Ergebnisse bestätigen somit Befunde früherer Arbeiten, die gezeigt haben, dass Migränepatienten häufiger ineffektive Stressverarbeitungsstrategien nutzen als Gesunde (Hassinger, Semenchuk & O'Brien, 1999; Huber & Henrich, 2003; Stronks et al., 1999). Dabei handelt es sich um Verhaltens- und Denkweisen, die auf eine Stresssituation folgen, die aber das Stressniveau insgesamt eher erhöhen. Durch ein PMR-Training werden diese Stressverarbeitungsstrategien nicht beeinflusst. In vorangegangenen Studien zu PMR bei Migräne wurde der Bereich der Stressverarbeitung nicht in die Ergebnismessung eingeschlossen, weshalb hier keine Vergleichsbefunde vorliegen.

Allerdings ist die PMR bereits eine Stressverarbeitungsstrategie, die auch in Stressmanagement-Ansätzen vermittelt wird (Holroyd et al., 2001). Durch die vorliegenden Befunde zeigte sich, dass sich durch Erlernen dieser Technik andere Stressverarbeitungsstrategien nicht ändern lassen. Hierfür sind vermutlich andere Ansätze nötig, wie die kognitiv-

behaviorale Therapie. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser Form der prophylaktischen Migränetherapie Effekte hinsichtlich einer günstigeren Stressverarbeitung erzielt werden können (Seng & Holroyd, 2014).

Mit der Erhebung von Stressverarbeitungsstrategien wurden in dieser Untersuchung relativ stabile Persönlichkeitsmerkmale untersucht, die für das tägliche Stresserleben eine große Rolle spielen. Das transaktionale Stressmodell von Lazarus (Lazarus & Folkman, 1984) unterstreicht die Bedeutung solcher Strategien. Erst durch den Abgleich äußerer (potenziell schädigender) Reize mit den eigenen Bewältigungsstrategien entsteht das tatsächliche Stresserleben. Für die Einschätzung der Behandlungserfolge spezifischer nicht-medikamentöser Behandlungsansätze ist es dennoch möglicherweise empfehlenswert das situative Stressempfinden zu untersuchen, da sich hier vermutlich eher Veränderungen bemerkbar machen als in den Stressverarbeitungsstrategien.

6.1.2.4 Zusammenfassung zum Einfluss von PMR auf psychologische Parameter

Für die psychologischen Parameter stellten sich zu einem großen Teil signifikante Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden heraus. So zeigten Migränepatienten eine signifikant erhöhte Angst- und Depressionssymptomatik. Das körperliche und psychische Wohlbefinden war im Vergleich zu Gesunden bei Migräneerkrankten reduziert. Sie wandten zudem negative Stressverarbeitungsstrategien häufiger an als die gesunden Kontrollprobanden. Durch die regelmäßige Anwendung von PMR ließen sich die meisten Bereiche nicht statistisch bedeutsam beeinflussen. Ausnahmen hiervon sind die Angstsymptomatik sowie das körperliche Wohlbefinden, für die zumindest eine Tendenz in Richtung einer Reduktion durch das PMR-Training zu beobachten war. Dies wird vermutlich vor allem durch den geringen Stichprobenumfang und teilweise durch die eingesetzten Messverfahren erklärt.

6.1.3 Elektrophysiologische Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden – Hypothese 3

Basierend auf zahlreichen Untersuchungen zur CNV bei Migräne wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich Migränepatienten von Gesunden hinsichtlich verschiedener CNV-Komponenten voneinander unterscheiden. Dies konnte teilweise bestätigt werden. So fand sich in der iCNV-Amplitude mit $M = -11.65 \mu V$ ein signifikant höherer Wert bei den Migränepatienten als bei den Gesunden, die eine gemittelte iCNV-Amplitude von $M = -8.62 \mu V$ aufwiesen ($p = .006$). Mit einer Effektstärke von $d = .62$ liegt hier ein mittlerer Effekt vor. Auch in der oCNV zeigten die Migränepatienten mit einer gemittelten Amplitude von $M = -8.66 \mu V$ eine signifikant höhere Negativität als die Kontrollprobanden, bei denen die

gemittelte oCNV-Amplitude $M = -6.7 \mu V$ betrug ($p = .001$). Dies entspricht einem großen Effekt ($d = .77$).

Diese Ergebnisse stehen damit in einer Reihe mit zahlreichen anderen Untersuchungen, die ebenfalls erhöhte Amplituden der iCNV, der oCNV oder beider Komponenten bei Migränepatienten zeigen konnten (z.B. Kropp & Gerber, 1993; Gerber & Kropp, 1993; Kropp & Gerber, 1995; Siniatchkin, Gerber, Kropp & Vein, 1998; Kropp et al., 1999; Siniatchkin, Gerber, Kropp, Voznesenskaya & Vein, 2000; Kropp, Lindstedt & Gerber, 2005).

Entgegen der Erwartung, dass sich Patienten mit einer Migräneerkrankung von gesunden Kontrollprobanden in ihrem Habituationsverhalten unterscheiden, fanden sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Bei den Migränepatienten zeigte sich ein Habituationskoeffizient von $-.05$. Er lässt sich dahingehend interpretieren, dass die iCNV-Amplituden der Migränepatienten im Verlauf der Untersuchung annähernd gleich geblieben sind, sich also keine Habituation einstellte. Die Gesunden wiesen einen Habituationskoeffizienten von $.13$ auf, der so interpretiert werden kann, dass bei ihnen im Verlauf der Untersuchung die Amplituden der iCNV leicht abnahmen. Es ist mithin eine rein deskriptive Tendenz in Richtung der erwarteten Unterschiede festzustellen, die allerdings die statistische Signifikanz deutlich verfehlt. Dieses Ergebnis ist aus zwei Gründen erstaunlich. Einerseits wird das Habitationsdefizit bei Migräne als das robusteste Merkmal innerhalb der EKPs angesehen, welches am ehesten als diagnostisches Kriterium herangezogen werden sollte (Brighina et al., 2009; Magis et al., 2013; Siniatchkin, 1998). Zweitens gilt vor allem die fehlende Habituation als Erklärung für die insgesamt erhöhten Amplituden (Kropp et al., 2014; Siniatchkin, Gerber et al., 2000): während bei Gesunden die Amplitude nach mehrfacher Darbietung desselben Reizes sinkt, bleibt sie bei Migränepatienten auf hohem Niveau oder steigt sogar. Selbst bei initial ähnlicher Amplitudenhöhe resultiert somit durch die Mittelung für die Migränepatienten ein höherer Wert. Dieses Phänomen wird mit der „Ceiling Theorie“ (Knott & Irwin, 1973; Schoenen, 1996) erklärt, die davon ausgeht, dass die Amplituden evozierter Potenziale automatisch eine Obergrenze erreichen. Ist diese Grenze erreicht, werden Habitationsprozesse initiiert und die Amplitude fällt bei weiterer Darbietung wieder ab. Verglichen mit Gesunden haben Migränepatienten vor dem Hintergrund dieser Theorie ein erniedrigtes Präaktivierungsniveau, das sich in Form initial niedrigerer Amplituden zeigt. Bei einem niedrigeren Ausgangswert dauert es bei ihnen länger die Obergrenze zu erreichen, weshalb bei Migränepatienten erst später oder gar nicht Habituation auftritt. Bestandteil dieser Theorie ist also auch ein niedrigeres Präaktivierungsniveau bei Migräneerkrankten, das sich an den niedrigeren Amplituden zu Beginn einer EKP-Messung zeigt. In der vorliegenden Untersuchung wur-

de dies überprüft, indem die Amplituden des ersten Blocks von Migränepatienten und Gesunden verglichen wurden. Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einer stärker ausgeprägten Negativität bei den Migränepatienten ($p = .018$). Dies widerspricht sowohl den Annahmen im Zusammenhang mit der Ceiling Theorie als auch empirischen Befunden anderer Untersuchungen (für einen Überblick siehe Magis et al., 2013). Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungen.

Eine Erklärung für die Abweichung der vorliegenden Daten von den Ergebnissen anderer Studien könnte in der hier untersuchten Stichprobe liegen. So ist denkbar, dass auf Grund der großen interindividuellen Variabilität der Migränesymptomatik zufällig eine Stichprobe untersucht wurde, die die diskutierten elektrophysiologischen Merkmale nicht aufweist. Zudem wurden für diese Untersuchung Migränepatienten sowohl mit als auch ohne Aura untersucht. Auch wenn andere Forschungsgruppen dies ebenfalls so praktiziert und dennoch migränetypische elektrophysiologische Merkmale gefunden haben (z.B. Darabaneanu et al., 2008; Kropp, Linstedt & Gerber, 2005; Overath et al., 2014), so konnten in der Vergangenheit in einigen Untersuchungen keine Effekte für Migränepatienten mit Aura festgestellt werden (Böcker et al., 1990; Schoenen & Timsit-Berthier, 1993).

Andererseits lässt die vorliegende Untersuchung vermuten, dass die Annahmen der Ceiling Theorie nicht alle Befunde erklären können. Tatsächlich gibt es eine Reihe weiterer Untersuchungen, die ebenfalls kein Habituationsdefizit bei Migränepatienten feststellen konnten. Omland et al. (2013) führen verschiedene Studien zu visuell evozierten Potenzialen auf, in denen keine fehlende Habituation gefunden wurde (Oelkers et al., 1999; Sand & Vingen, 2000; Sand, Zhitniy, White & Stovner, 2008; Oelkers-Ax, Parzer, Resch & Weisbrod, 2005; Sand, White, Hagen & Stovner, 2009; Khalil, Legg & Anderson, 2000). Die Autoren bemängeln, dass in den meisten Untersuchungen weder die Messung noch die Analyse der VEPs verblindet durchgeführt wurde. In ihrer eigenen Untersuchung verbesserten sie dies. Sie fanden keinen Unterschied in der Habituation zwischen Migränepatienten und Gesunden, was sie an der Reliabilität des Habitationsverhaltens als diagnostisches Kriterium für Migräne zweifeln lässt. Auch in Studien zur CNV bei Migräne konnte nicht immer ein Habituationsdefizit gezeigt werden (Mulder et al., 2001). Demarquay et al. (2011) stellten in ihrer Untersuchung zu akustisch evozierten Potenzialen ebenfalls erhöhte Amplituden und eine normale Habituation bei Migränepatienten fest.

Im Zusammenhang mit der Ceiling Theorie wird als zweite Komponente zur Erklärung der elektrophysiologischen Befunde eine reduzierte initiale Amplitude postuliert. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sie bei Migränepatienten niedriger ist als bei Gesun-

den (z.B. Afra et al., 1998; Kropp et al., 2005; Schoenen et al., 1995), was für ein herabgesetztes Präaktivierungsniveau spricht. Aber auch dieser Befund ist nicht eindeutig (Oelkers et al., 1999) und somit ist das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung kein Einzelfall. Die Ergebnisse der ersten Messung (t1) dieser Untersuchung lassen eher ein erhöhtes Präaktivierungsniveau vermuten.

Die teilweise widersprüchlichen Befunde lassen sich möglicherweise durch die hohe intraindividuelle Variabilität evozierter Potenziale erklären (Sand, 2014). In jedem Fall sind sie ein weiterer Beleg für eine gestörte Reizverarbeitung bei Migräne. Dies stützt die Annahme einer Dysbalance der thalamo-kortikalen Aktivität (Coppola, 2013), wobei denkbar ist, dass sich diese Dysbalance sowohl in Form eines niedrigeren Präaktivierungsniveaus als auch in Form einer erhöhten kortikalen Reagibilität zeigen kann.

6.1.4 Elektrophysiologische Normalisierung durch PMR-Training

Auf der Grundlage von Untersuchungen zur Normalisierung verschiedener CNV-Komponenten durch prophylaktische Migränetherapien wurde die Hypothese formuliert, dass sich durch ein PMR-Training die vorher veränderten CNV-Komponenten normalisieren. Diese Hypothese konnte teilweise bestätigt werden.

Für die Amplituden der iCNV ergaben sich in der ANOVA signifikante Haupteffekte der Zeit und der Diagnose sowie eine signifikante Interaktion von Zeit, Diagnose und Intervention. Der Haupteffekt der Diagnose ($p = .023$) zeigt an, dass zwischen Migränepatienten und Gesunden ein deutlicher Unterschied in der iCNV-Amplitude im Sinne einer erhöhten Negativität bei den Migräneerkrankten zu beobachten war, der sich nicht durch Veränderungen innerhalb des Untersuchungszeitraums nivellierte. Mit einer Effektstärke von $\eta^2 = .07$ liegt hier ein mittlerer Effekt vor. Der Haupteffekt der Zeit ($p = .029$) zeigt, dass sich im Untersuchungszeitraum bedeutsame Veränderungen einstellten. Dies ist ebenfalls ein mittlerer Effekt ($\eta^2 = .089$). Inhaltlich am interessantesten ist der Interaktionseffekt von Zeit, Diagnose und Intervention ($p = .039$). Er besagt, dass sich zeitliche Veränderungen für Migränepatienten und Gesunde, aber auch für Teilnehmer mit und ohne PMR-Training unterschiedlich entwickelten. Konkreter: die größten Veränderungen traten in der Migränegruppe auf, die ein PMR-Training durchlaufen hat. Diese Interaktion entspricht mit $\eta^2 = .08$ einem mittleren Effekt. Um die Veränderung genauer einschätzen zu können, wurden für diese Gruppe zusätzlich Mittelwertvergleiche mit der Gruppe der gesunden Teilnehmer ohne PMR-Training zum zweiten und zum dritten Messzeitpunkt durchgeführt. Es fanden sich weder in der zweiten ($p = .53$) noch in der dritten Messung ($p = .47$) Unterschiede zwischen Migränepatienten nach einem PMR-Training und Gesunden ohne Training. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich Mi-

gränapatienten auf der elektrophysiologischen Ebene nach einem Training der Progressiven Muskelrelaxation nicht mehr von gesunden Vergleichsprobanden unterscheiden, man also für die iCNV von einer Normalisierung sprechen kann. In diesem Punkt weist die vorliegende Untersuchung in dieselbe Richtung wie vorangegangene Studien, die ebenfalls eine Normalisierung der iCNV nach einer prophylaktischen Migränetherapie gefunden haben (Ahmed, 1999; Overath et al., 2014; Siniatchkin, Gerber & Vein, 1998) und lässt eine zentralnervös vermittelte Wirkung von PMR bei Migräne vermuten. Ein vermittelnder Faktor ist möglicherweise das Serotonin. Es konnte gezeigt werden, dass bei Migränapatienten im interiktalen Intervall eine geringere Verfügbarkeit dieses Neurotransmitters vorliegt. Gleichzeitig ist bekannt, dass über aminerge Systeme, vor allem Serotonin, das Präaktivierungsniveau bestimmt wird (Hamel, 2007). Eine Dysregulation im serotonergen System hätte somit eine kortikale Dysbalance zur Folge. Zu den Wirkungen von PMR auf den Serotoninstoffwechsel liegen keine Untersuchungen vor. Wie Field, Hernandez-Reif und Diego (2005) aber in ihrem Review zeigen konnten, wird der Serotoninstoffwechsel in verschiedenen Kontexten durch entspannende Massagen beeinflusst. Es ist also denkbar, dass über die PMR eine Stabilisierung des Serotonin-Stoffwechsels begünstigt wird, die eine Reduktion der kortikalen Dysbalance zur Folge hätte. Ein ausbalanciertes kortikales Erregungsniveau dürfte wiederum der periodischen Anfälligkeit für einen Migräneanfall (Kropp & Gerber, 1998) vorbeugen.

Für die oCNV ergaben sich signifikante Haupteffekte der Zeit und der Diagnose. Der Haupteffekt der Diagnose ($p = .02$) lässt sich auf eine insgesamt erhöhte Negativität bei den Migränapatienten zurückführen und stellt mit einer Effektstärke von $\eta^2 = .07$ einen mittleren Effekt dar. Der Zeiteffekt zeigt (insbesondere durch fehlende Interaktionseffekte) an, dass sich bei allen Gruppen deutliche Veränderungen innerhalb der oCNV während des Untersuchungszeitraumes einstellten. Bei Sichtung der deskriptiven Statistiken wird deutlich, dass Migränapatienten und Gesunde anfangs deutliche Unterschiede in ihrer Amplitudenhöhe aufwiesen mit einer stärker ausgeprägten Negativität bei den Migränapatienten. Dieser Unterschied verringerte sich im Verlauf der Untersuchung jedoch stark. In allen Gruppen war eine fast durchgehende Abnahme der oCNV-Amplituden zu beobachten, unabhängig davon, ob ein PMR-Training durchgeführt wurde. Der Zeiteffekt ist mit $\eta^2 = .24$ als großer Effekt einzustufen. Ein möglicher Grund für die Entwicklung der oCNV ist eine Anfälligkeit der Gesamtamplitude gegenüber langfristigen Habituationsprozessen, die sich in wiederholten Messungen zeigen können (Maeda et al., 1995). Für die CNV wurden solche Habituationsprozesse bislang nicht untersucht. In der Reliabilitätsstudie von Kropp und Kollegen (2000) wurde jedoch auch gezeigt, dass die oCNV über mehrere Messungen hinweg weniger stabil war als die iCNV.

Für den Habituationskoeffizienten ergaben sich keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte. Auch auf deskriptiver Ebene zeigte sich ein wenig systematisches Muster im Verlauf der Untersuchung. Es fanden sich weder die erwarteten Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden in der ersten Messung noch eine gleichförmige Entwicklung nach dem PMR-Training. Zudem fällt mit Blick auf die Korrelationen der Habituationskoeffizienten über die Messzeitpunkte hinweg auf, dass dieses Maß in der vorliegenden Untersuchung sehr instabil war; die Korrelationen zwischen den Messungen betrugen annähernd Null. Dies ist erstaunlich, denn die Korrelationsberechnung wurde nur für jene Teilnehmer durchgeführt, die kein PMR-Training erhalten hatten, bei denen also keine Veränderungen und damit hohe Korrelationen zu erwarten waren. Diese Ergebnisse stehen in Widerspruch zu anderen Befunden vorhergehender Untersuchungen. Eine mögliche Erklärung sind Effekte, die sich auf die vorliegende Untersuchung beziehen. So könnte ein Stichprobeneffekt in der Form vorliegen, dass zufällig eine Gruppe untersucht wurde, die nicht die Gesamtbevölkerung repräsentiert. Dafür spricht, dass bereits zur ersten Messung nicht die erwarteten Unterschiede in der Habituation zwischen Migränepatienten und Gesunden gezeigt werden konnten, obwohl dies als sehr robustes Merkmal angesehen wird (Brighina et al., 2009; Magis et al., 2013; Siniatchkin, Gerber, Kropp & Vein, 1998). Dagegen spricht jedoch die Tatsache, dass der Verlauf der Habituation in keiner der vier Gruppen so zu beobachten war, wie es erwartet wurde. Ebenfalls denkbar ist ein Einfluss der Untersuchungssituation (z.B. Tageszeit, Müdigkeit, Motivation etc.) auf die Habituation. Allerdings konnte keine ungleiche Verteilung der erhobenen Einflussfaktoren (Befindlichkeitsfragebogen) auf die Gruppen oder ein Zusammenhang mit der Habituation festgestellt werden. Eine weitere mögliche Erklärung der untypischen Habituationsbefunde bezieht sich auf die angewandte Auswertungsmethodik. Bei der Datenbereinigung wurden die Durchgänge mit Artefakten aus der weiteren Analyse entfernt. Dies führte dazu, dass die acht Blöcke für die Habituationsberechnung teilweise vier Durchgänge enthielten, teilweise aber auch weniger. Es ist davon auszugehen, dass bei Blöcken mit weniger als vier Durchgängen die interne Konsistenz geringer ist als bei vollständigen Blöcken. Als eine letzte Erklärung für die Befunde dieser Arbeit wird die Möglichkeit betrachtet, dass der Habituationskoeffizient ein weniger reliables Maß sein könnte, als bislang angenommen wurde. So liegt bislang lediglich eine Arbeit zur Reliabilität der CNV-Amplituden vor, jedoch nicht zur Reliabilität von Habituationskennwerten (Kropp et al. 2000).

Für keine der untersuchten CNV-Parameter ergab sich bei den gesunden Teilnehmern ein Effekt des PMR-Trainings. Dies passt nicht zu den Ausführungen von Cahn und Polich (2006), die in ihrem Review einen Effekt von Meditation auf die CNV bei Gesunden berichte-

ten. Allerdings kamen die zugrunde gelegten Einzelstudien zu jeweils unterschiedlichen Ergebnissen, es scheint also keinen allgemeinen Trend zu geben. Insgesamt unterstreicht die Tatsache, dass sich das PMR-Training bei Gesunden elektrophysiologisch nicht widerspiegelte, die Vermutung, dass die Entspannungsmethode bei Migränepatienten in ein aus der Balance geratenes Gefüge eingreift und es normalisiert. Ist, wie bei den Gesunden, alles im Gleichgewicht, kann nichts normalisiert werden.

6.2 Zusammenfassung der Diskussion

Die Befunde der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass ein sechswöchiges PMR-Training die Migränehäufigkeit signifikant reduziert. Dies spiegelte sich sowohl in der Anzahl der Migräneattacken als auch der Migränetage pro Monat wider. Dieser Effekt blieb über einen Zeitraum von drei Monaten nach Beendigung des Trainings stabil. In den psychologischen Messungen fanden sich erhöhte Belastungen für die Migränepatienten im Sinne einer erhöhten Angstsymptomatik, einem schlechteren körperlichen sowie psychischen Wohlbefinden und einer häufigeren Nutzung ineffektiver Stressverarbeitungsstrategien. Diese Beeinträchtigung blieb durch das PMR-Training statistisch jedoch größtenteils unbeeinflusst, was zum Teil einerseits durch die kleine Stichprobe, andererseits durch die verwendeten Messinstrumente erklärt werden kann. Dies verdeutlicht jedoch auch, dass die migränebezogene Symptomreduktion nicht durch eine indirekte Wirkung der PMR, also über eine Abnahme der psychischen Belastung, sondern über andere Pfade zustande gekommen ist.

Auf elektrophysiologischer Ebene fanden sich die erwarteten Amplitudenunterschiede zwischen Migränepatienten in Form einer erhöhten Negativität der frühen Komponente der CNV und der Gesamt-CNV bei den Migräneerkrankten. Insbesondere die iCNV zeigte eine starke Veränderbarkeit durch das PMR-Training bei Migränepatienten. Hier war eine Normalisierung der Amplitudenhöhe beobachtbar, sodass in der zweiten und in der dritten Messung keine Unterschiede zu gesunden Vergleichsprobanden ohne PMR-Training mehr bestanden. Dies wird als bislang in der Literatur nicht diskutierter Wirkmechanismus der PMR im Sinne einer Stabilisierung des kortikalen Erregungslevels interpretiert. Diese Stabilisierung könnte serotonerg vermittelt sein und zu einer besseren Balance des kortikalen Erregungsniveaus führen. Ein ausbalanciertes Erregungsniveau, sichtbar an den normalisierten iCNV-Amplituden, dürfte wiederum die Anfälligkeit für eine neue Migräneattacke senken und dadurch zu einer Abnahme der Migränehäufigkeit führen.

In der oCNV unterschieden sich Migränepatienten und Gesunde in der ersten Messung signifikant voneinander im Sinne einer stärker ausgeprägten Negativität bei den Migränepatienten. Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes nahmen die Amplituden beider Migränegruppen

unabhängig von der Durchführung eines PMR-Trainings ab, was möglicherweise auf langfristige Habituationseffekte zurückzuführen ist. Für den Habituationseffekt konnten in dieser Untersuchung nicht die erwarteten Effekte gezeigt werden. Migränepatienten und Gesunde unterschieden sich in der ersten Messung nicht signifikant voneinander, wenn auch in den Migränegruppen tatsächlich keine Habituation auftrat. Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes zeigten sich inkonsistente Veränderungen, die sich inhaltlich schwer interpretieren lassen. Mögliche Erklärungen hierfür sind ein Stichprobeneffekt, der sich ausschließlich auf die vorliegende Untersuchung bezieht, ein Problem durch die Auswertungsmethodik oder eine geringe Reliabilität der Habituation ereigniskorrelierter Potenziale.

Zusammenfassend unterstreichen die Ergebnisse den Nutzen der PMR für die prophylaktische Migränetherapie über die bislang bekannten Wirkmechanismen hinaus und lassen eine zentral vermittelte Wirkung vermuten.

6.3 Limitationen der Studie

Es müssen einige Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie berücksichtigt werden. Diese betreffen die untersuchte Stichprobe, die Methodik der CNV, die Durchführung des PMR-Kurses und allgemeine Aspekte.

Die Rekrutierung der Stichprobe sowohl der Migränepatienten als auch der gesunden Kontrollprobanden erfolgte über einen Newsletter an die Mitarbeiter der Universitätsmedizin Rostock, über Flyer bei Ärzten, Aushänge und einen Zeitungsartikel. Dies ist einerseits eine Stärke der vorliegenden Untersuchung, da sowohl die Migräne- als auch die Kontrollgruppen aus derselben Grundgesamtheit stammen. Allerdings unterscheiden sich die Teilnehmer damit von denen anderer Untersuchungen, die die Patienten oftmals aus spezialisierten Kopfschmerzkliniken rekrutiert haben. Zudem haben ausschließlich Personen an dieser Studie teilgenommen, die sich für Entspannungsmethoden interessieren und für ihre Anwendung aufgeschlossen waren. Damit ist die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auch auf dahingehend interessierte Menschen beschränkt. Dies stellt aber insofern kein Problem bei der Interpretierbarkeit dar, als die Zielgruppe für PMR ebenfalls für Entspannungstechniken aufgeschlossen ist. Kritisch anzumerken ist der geringe Stichprobenumfang, der deutlich unter der angestrebten Mindestanzahl an Personen pro Gruppe blieb. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Untersuchung an keine Kopfschmerzambulanz oder -klinik angebunden war und damit einen schlechteren Zugang zu Migränepatienten hatte. Die Rekrutierungsphase wurde nach über einem Jahr beendet, da sich nach dieser Zeit nur noch wenige neue Interessierte beim Institut meldeten. Hier wäre eine Replikation der Studie mit mehr Untersuchungsteilnehmern wünschenswert, idealerweise mit einem multizentrischen Ansatz. Einige Untersuchungsteilnehmer

stiegen im Verlauf aus der Untersuchung aus, wobei die Gründe hierfür größtenteils nicht erfragt werden konnten, da die betreffenden Personen nicht mehr erreichbar waren. Durch den Vergleich der Personen, bei denen alle drei Messungen vollständig durchgeführt werden konnten, mit denjenigen, die abgebrochen haben, wird deutlich, dass auf Seiten der Migränpatienten die Anzahl der monatlichen Migräneattacken signifikant niedriger war. Es lässt sich mithin schlussfolgern, dass die migränebezogene Belastung und damit die Motivation bei dieser Gruppe geringer war. In den beiden Interventionsgruppen war die Drop-out-Rate höher als in den Gruppen der Warteliste, wodurch deutlich wird, wie groß die Bedeutung compliance- und motivationsfördernder Maßnahmen im Zusammenhang mit behavioralen Therapien ist.

Bezogen auf die Methodik der CNV-Messung ist kritisch anzumerken, dass diese durch viele psychologische Faktoren beeinflusst wird (z.B. Müdigkeit, Motivation, Erregung), die nicht untersuchungstechnisch kontrollierbar sind. Um möglichen tageszeitlichen Schwankungen entgegenzutreten, wurde sich bemüht die drei Messungen zu ähnlichen Tageszeiten durchzuführen. Auf Grund der Alltagssituation der Probanden war dies jedoch nicht in jedem Fall möglich. Insgesamt haben vier verschiedene Personen die Messungen vorgenommen, wodurch Untersuchsleitereffekte nicht ausgeschlossen werden können. In der Auswertung der CNV-Daten ist es als problematisch anzusehen, dass auf Grund von Artefakten oftmals mehrere Durchgänge aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Dies dürfte sich besonders auf den Habituationkoeffizienten ausgewirkt haben, da für dessen Berechnung die 32 Durchgänge in acht Blöcke aufgeteilt wurden. Bei einem um einen oder mehrere Durchgänge reduzierten Block ist von einer geringeren Reliabilität auszugehen. Dieser Problematik könnte man begegnen, indem für jeden mit Artefakten versehenen Durchgang ein weiterer Durchgang an das Ende der Untersuchung angehängt wird. Dies würde jedoch ebenfalls zu einer Verzerrung führen, da auch die Verarbeitung verunreinigter (und deshalb entfernter) Durchgänge zu Habitationsprozessen beim Probanden führt. Wird wegen der Artefakte die Untersuchung verlängert, liegt für die Berechnung des Habituationkoeffizienten eine unterschiedliche Anzahl an insgesamt bearbeiteten Durchgängen pro Person zugrunde, z.B. 32 Durchgänge für Person A und 42 Durchgänge für Person B. Es ergibt sich somit eine unterschiedliche Grundlage für die Habitationsberechnung, was als keine günstige Alternative zu dem hier angewandten Verfahren betrachtet wird. Dennoch ist es möglich, dass die erwarteten Effekte bezüglich des Habituationkoeffizienten in dieser Untersuchung wegen der Schwächen in der CNV-Messung und -auswertung nicht gezeigt werden konnten.

Zur Durchführung des PMR-Kurses muss festgehalten werden, dass Bernstein und Borkovec (2007) die Vermittlung der Technik in zehn Sitzungen empfehlen. Vor dem Hintergrund der Drop-outs ist jedoch davon auszugehen, dass sich bei einem längeren Kurs noch deutlich mehr Studienteilnehmer gegen eine Beendigung der Untersuchung entscheiden würden.

Zuletzt ist eine Schlussfolgerung zu einer zentralnervös vermittelten Wirkung der PMR bei Migräne erst dann abschließend möglich, wenn die Pathophysiologie der Erkrankung vollständig geklärt ist.

6.4 Ausblick

Die Ergebnisse und Kritikpunkte zu dieser Untersuchung ermöglichen einen Ausblick für nachfolgende Studien.

Da für die vorliegende Studie nicht so viele Probanden rekrutiert werden konnten wie angestrebt, wäre eine Replikation mit deutlich mehr Untersuchungsteilnehmern und gleicher Zellenbesetzung wünschenswert. Dies würde zum einen statistische Fehler reduzieren und zum anderen die Möglichkeit bieten, Widersprüche zu anderen Studien aufzuklären. Da sich eine Rekrutierung außerhalb einer Kopfschmerzambulanz in dieser Untersuchung als schwierig herausstellte, wäre eine multizentrische Studie erstrebenswert.

Die Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung auf elektrophysiologischer Ebene in den Kontext bislang durchgeführter Arbeiten macht deutlich, dass die Befunde nicht eindeutig sind, wenngleich dies in einigen Arbeiten den Anschein macht (Brighina et al., 2009). Deshalb ist auch weiterhin Forschungstätigkeit zur Elektrophysiologie bei Migräne nötig um zu prüfen, wie reliabel Unterschiede zwischen Erkrankten und Gesunden sind. Wünschenswert wäre insbesondere eine Prüfung der Reliabilität des Habituationsverhaltens bei ereigniskorrelierten Potenzialen, da hierzu wenige und im Bereich der CNV noch keine Daten vorliegen.

Zur besseren Kontrolle von Placeboeffekten und besserer Einschätzung spezifisch PMR-bezogener Wirkungen ist die Einführung einer Selbsthilfebedingung als Kontrolle empfehlenswert, also der Vergleich von Migränepatienten bei regelmäßiger Anwendung von PMR mit einer Migräne-Selbsthilfegruppe. Somit ließen sich Effekte durch ein PMR-Training von allgemeinen Effekten durch die Teilnahme an einer Gruppe trennen.

Mehrere Personen sind im Untersuchungsverlauf aus der Studie ausgestiegen, teilweise ohne Angabe von Gründen. Hier ist eine genauere Untersuchung möglicherweise einflussnehmender Variablen (z.B. Persönlichkeitsmerkmale, Migränehäufigkeit) notwendig, um besser abschätzen zu können, für wen ein PMR-Training am besten geeignet ist. Viele Teilnehmer aus den Gruppen mit PMR-Training gaben zur dritten Messung an, lediglich mehrmals in der

Woche eine Entspannungsübung durchzuführen statt täglich, wie es während des Kurses der Fall war. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit motivierender Gespräche oder Verhaltensweisen von Seiten des Kursleiters. Eine Möglichkeit der Förderung der Compliance ist das Motivational Interviewing (MI), eine Gesprächstechnik zur Stärkung der Motivation und Therapiebereitschaft (Miller & Rollnick, 2002). Denkbar wäre eine Anwendung dieser Technik im Zusammenhang mit PMR bei Migräne.

Da mit dieser Untersuchung lediglich eine Analyse von Effekten bis zu drei Monaten möglich war, wäre es wünschenswert, wenn im Rahmen folgender Studien ein längerer Follow-up-Zeitraum gewählt wird, um noch langfristige Effekte einschätzen zu können.

Insbesondere aus Patientensicht ist ein noch stärkerer Anwendungsbezug anzustreben. So wäre es wichtig vor dem Hintergrund der hier vorgestellten Befunde einen noch gezielteren Einsatz der PMR zur Behandlung von Migräne zu erarbeiten. Beispielsweise wäre es sinnvoll zu prüfen, ob sich, wie von Kropp und Gerber (2005) vermutet, durch die Anwendung von PMR in der Prodromalphase ein anstehender Migräneanfall verhindern lässt.

7 Literaturverzeichnis

- Afra, J., Cecchini, A. P., De Pasqua, V., Albert, A. & Schoenen, J. (1998). Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain*, 121 (Pt 2), 233-241.
- Ahmed, I. (1999). Contingent negative variation in migraine: effect of beta blocker therapy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 30(1), 21-23.
- Albers, L., Ziebarth, S. & Kries, R. V. (2014). Potenziell vermeidbare Risikofaktoren für primäre Kopfschmerzen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*.
- Ambrosini, A., Rossi, P., De Pasqua, V., Pierelli, F. & Schoenen, J. (2003). Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*, 126, 2009-2015.
- Ambrosini, A. & Schoenen, J. (2003). The electrophysiology of migraine. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 327-331.
- Andrasik, F. (2007). What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headaches in adults. *Neurological Sciences*, 28 Suppl 2, S70-77.
- Antonaci, F., Nappi, G., Galli, F., Manzoni, G. C., Calabresi, P. & Costa, A. (2011). Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *The Journal of Headache and Pain*, 12(2), 115-125.
- Attfield, M. & Peck, D. F. (1979). Temperature self-regulation and relaxation with migraine patients and normals. *Behaviour Research and Therapy*, 17(6), 591-595.
- Aurora, S. K. & Wilkinson, F. (2007). The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia*, 27(12), 1442-1453.
- Autret, A., Valade, D. & Debiais, S. (2012). Placebo and other psychological interactions in headache treatments. *The Journal of Headache and Pain*, 13, 191-198.
- Ayata, C. (2010). Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro. *Headache*, 50(4), 725-730.
- Bahra, A., Matharu, M. S., Buchel, C., Frackowiak, R. S. J. & Goadsby, P. J. (2001). Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*, 357(9261), 1016-1017.
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, 84(2), 191-215.
- Baos, V., Ester, F., Castellanos, A., Nocea, G., Caloto, M.T. & Gerth, W.C. (2005). Use of a structured migraine diary improves patient and physician communication about migraine disability and treatment outcomes. *International Journal of Clinical Practice*, 59(3), 281-286.
- Belvis, R., Mas, N. & Aceituno, A. (2014). Migraine attack treatment: a tailor-made suit, not one size fits all. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 9(1), 26-40.
- Bender, S., Resch, F., Weisbrod, M. & Oelkers-Ax, R. (2004). Specific task anticipation versus unspecific orienting reaction during early contingent negative variation. *Clinical Neurophysiology*, 115(8), 1836-1845.
- Bender, S., Weisbrod, M., Just, U., Pfüller, U., Parzer, P., Resch, F. et al. (2002). Lack of age-dependent development of the contingent negative variation (CNV) in migraine children? *Cephalalgia*, 22(2), 132-136.
- Berlit, P. (2014). *Basiswissen Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Bernstein, D. A. & Borkovec, T. D. (1973). *Progressive Relaxation Training: A manual for the helping professions*. Champaign: IL Research Press.
- Bernstein, D. A. & Borkovec, T. D. (2007). *Entspannungstraining. Handbuch der Progressiven Muskelentspannung nach Jacobson* (12 ed.). Stuttgart: Klett-Cotta.
- Besken, E., Pothmann, R. & Sartory, G. (1993). Contingent negative variation in childhood migraine. *Cephalalgia*, 13(1), 42-43.

- Bhaskar, S., Saeidi, K., Borhani, P. & Amiri, H. (2013). Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging. *European Journal of Neuroscience*, 38(11), 3540-3551.
- Bingel, U. (2014). Die Hälfte der Wirkung kann durch Erwartung erklärt werden. *Info Neurologie und Psychiatrie*, 16(4), 10.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A. G. & Rockstroh, B. (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews*, 70(1), 1-41.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2010). *Biologische Psychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2011). Lernen und Gedächtnis. In R. F. Schmidt, F. Lang & M. Heckmann (Hrsg.), *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Berlin: Springer.
- Blanchard, E. B., Andrasik, F., Ahles, T. A., Teders, S. J. & Okeefe, D. (1980). Migraine and Tension Headache - a Meta-Analytic Review. *Behavior Therapy*, 11(5), 613-631.
- Blanchard, E. B., Andrasik, F., Appelbaum, K. A., Evans, D. D., Jurish, S. E., Teders, S. J. et al. (1985). The efficacy and cost-effectiveness of minimal-therapist-contact, non-drug treatments of chronic migraine and tension headache. *Headache*, 25(4), 214-220.
- Blanchard, E. B., Andrasik, F., Evans, D. D. & Hillhouse, J. (1985). Biofeedback and relaxation treatments for headache in the elderly: a caution and a challenge. *Biofeedback and Self Regulation*, 10(1), 69-73.
- Blanchard, E. B., Appelbaum, K. A., Guarnieri, P., Morrill, B. & Dentinger, M. P. (1987). Five year prospective follow-up on the treatment of chronic headache with biofeedback and/or relaxation. *Headache*, 27(10), 580-583.
- Blanchard, E. B., Theobald, D. E., Williamson, D. A., Silver, B. V. & Brown, D. A. (1978). Temperature biofeedback in the treatment of migraine headaches: a controlled evaluation. *Archives of General Psychiatry*, 35(5), 581-588.
- Böcker, K. B., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J. & Brunia, C. H. (1990). Contingent Negative Variation in migraine. *Headache*, 30(9), 604-609.
- Bolay, H., Reuter, U., Dunn, A. K., Huang, Z., Boas, D. A. & Moskowitz, M. A. (2002). Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*, 8(2), 136-142.
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer.
- Bowyer, S. M., Aurora, K. S., Moran, J. E., Tepley, N. & Welch, K. M. (2001). Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Annals of Neurology*, 50(5), 582-587.
- Brighina, F., Palermo, A. & Fierro, B. (2009). Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 10, 77-84.
- Brunia, C. H. & Damen, E. J. (1988). Distribution of slow brain potentials related to motor preparation and stimulus anticipation in a time estimation task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69(3), 234-243.
- Buchner, H. & Milnik, V. (2005). Allgemeine Methodik der evozierten Potenziale. In H. Buchner & J. Noth (Hrsg.), *Evozierte Potenziale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Bühl, A. (2012). *SPSS 20. Einführung in die moderne Datenanalyse*. München: Pearson.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Burstein, R., Collins, B. & Jakubowski, M. (2004). Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Annals of Neurology*, 55(1), 19-26.

- Buse, D. C. & Andrasik, F. (2009). Behavioral medicine for migraine. *Neurologic Clinics*, 27(2), 445-465.
- Buse, D. C., Silberstein, S. D., Manack, A. N., Papapetropoulos, S. & Lipton, R. B. (2013). Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *Journal of Neurology*, 260(8), 1960-1969.
- Bussone, G. (2004). Pathophysiology of migraine. *Neurological Sciences*, 25, S239-S241.
- Cahn, B. R. & Polich, J. (2006). Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies. *Psychological Bulletin*, 132(2), 180-211.
- Calhoun, A. H., Ford, S., Pruitt, A. P. & Fisher, K. G. (2011). The point prevalence of dizziness or vertigo in migraine--and factors that influence presentation. *Headache*, 51(9), 1388-1392.
- Campbell, J. K., Penzien, D. B. & Wall, E. M. (2000). Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatments. *US Headache Consortium*.
- Chao, L. L., Meyerhoff, D. J., Cardenas, V. A., Rothlind, J. C. & Weiner, M. W. (2003). Abnormal CNV in chronic heavy drinkers. *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2081-2095.
- Charles, A. (2010). Does Cortical Spreading Depression Initiate a Migraine Attack? Maybe Not... *Headache*, 50(4), 731-733.
- Charles, A. (2013). The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache*, 53(2), 413-419.
- Charles, A. & Brennan, K. C. (2010). The neurobiology of migraine. *Handbook of Clinical Neurology*, 97, 99-108.
- Coppola, G., Ambrosini, A., Di Clemente, L., Magis, D., Fumal, A., Gerard, P. et al. (2007). Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia? *Cephalalgia*, 27(12), 1360-1367.
- Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J. & Pierelli, F. (2013). Habituation and sensitization in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*, 14, 65.
- Coppola, G., Pierelli, F. & Schoenen, J. (2007). Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*, 27(12), 1429-1439.
- Cross-Bardell, L.; George, T.; Mandeep, B.; Tuomainen, H.; Qureshi, N. & Kai, J. (2015). Perspectives on enhancing physical activity and diet for health promotion among at-risk urban UK South Asian communities: a qualitative study. *BMJ open* 2015, 5; e007317.
- D'Souza, P. J., Lumley, M. A., Kraft, C. A. & Dooley, J. A. (2008). Relaxation training and written emotional disclosure for tension or migraine headaches: a randomized, controlled trial. *Annals of Behavioral Medicine*, 36(1), 21-32.
- Daly, E. J., Donn, P. A., Galliher, M. J. & Zimmerman, J. S. (1983). Biofeedback applications to migraine and tension headaches: a double-blinded outcome study. *Biofeedback and Self Regulation*, 8(1), 135-152.
- Darabaneanu, S., Kropp, P., Niederberger, U., Streng, H. & Gerber, W. D. (2008). Effects of pregnancy on slow cortical potentials in migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*, 28(10), 1053-1060.
- De Benedittis, G. & Lorenzetti, A. (1992). The role of stressful life events in the persistence of primary headache: major events vs. daily hassles. *Pain*, 51(1), 35-42.
- De Tommaso, M., Guido, M., Sardaro, M., Serpino, C., Vecchio, E., De Stefano, G. et al. (2008). Effects of topiramate and levetiracetam vs placebo on habituation of contingent negative variation in migraine patients. *Neuroscience Letters*, 442(2), 81-85.

- Demarquay, G., Caclin, A., Brudon, F., Fischer, C. & Morlet, D. (2011). Exacerbated attention orienting to auditory stimulation in migraine patients. *Clinical Neurophysiology*, 122(9), 1755-1763.
- Diezemann, A. (2011). Entspannungsverfahren bei chronischem Schmerz. *Schmerz*, 25(4), 445-453.
- Edvinsson, L. (2011). Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia*, 31(6), 737-747.
- Ehde, D. M. & Holm, J. E. (1992). Stress and Headache - Comparisons of Migraine, Tension, and Headache-Free Subjects. *Headache Quarterly-Current Treatment and Research*, 3(1), 54-60.
- Eid, M.; Gollwitzer, M. & Schmitt, M. (2010). *Statistik und Forschungsmethoden*. Weinheim, Basel: Beltz, S. 465.
- Eikermann-Haerter, K., Negro, A. & Ayata, C. (2013). Spreading depression and the clinical correlates of migraine. *Reviews in the Neurosciences*, 24(4), 353-363.
- Elbert, T. (1993). Slow cortical potentials reflect the regulation of cortical excitability. In W. C. McCallum & H. Curry (Hrsg.), *Slow potentials in the human brain* (S. 235-252). New York: Plenum Press.
- Erdmann, G. & Janke, W. (2008). *SVF - Stressverarbeitungsfragebogen*. Stress, Stressverarbeitung und ihre Erfassung durch ein mehrdimensionales Testsystem. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Evers, S., May, A., Fritsche, G., Kropp, P., Lampl, C., Limmroth, V. et al. (2008). Acute therapy and prophylaxis of migraine: Guidelines of the German Migraine and Headache Society and of the German Neurological Society. *Nervenheilkunde*, 27(10), 933-949.
- Field, T., Hernandez-Reif, M. & Diego, M. (2005). Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy. *International Journal of Neuroscience*, 115, 1397-1413.
- Fraga, M. D., Pinho, R. S., Andreoni, S., Vitale, M. S. D., Fisberg, M., Peres, M. F. P. et al. (2013). Trigger factors mainly from the environmental type are reported by adolescents with migraine. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 71(5), 290-293.
- Fritsche, G., Kröner-Herwig, B., Kropp, P., Niederberger, U. & Haag, G. (2013). Psychologische Therapie der Migräne. Systematische Übersicht. *Schmerz*, 27(3), 263-274.
- Fritsche, G. & May, A. (2011). Migräne. In B. Kröner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger & P. Nilges (Hrsg.), *Schmerzpsychotherapie. Grundlagen, Diagnostik, Krankheitsbilder, Behandlung* (S. 381-401). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Gasparini, C. F., Sutherland, H. G. & Griffiths, L. R. (2013). Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Current Genomics*, 14(5), 300-315.
- Gauthier, J., Lacroix, R., Cote, A., Doyon, J. & Drolet, M. (1985). Biofeedback Control of Migraine Headaches - a Comparison of 2 Approaches. *Biofeedback and Self-Regulation*, 10(2), 139-159.
- Gaylord, C., Orme-Johnson, D. & Travis, F. (1989). The effects of the transcendental meditation technique and progressive muscle relaxation on EEG coherence, stress reactivity, and mental health in black adults. *International Journal of Neuroscience*, 46(1-2), 77-86.
- Gerber, W. D. & Kropp, P. (1993). Migräne als Reizverarbeitungsstörung? Empirische Untersuchungen zur Contingenten Negativen Variation bei Migränepatienten. *Schmerz*, 7(4), 280-286.
- Gerber, W. D., Kropp, P. & Weber, P. (1992). Contingent negative variation (CNV) in migraine: which components differentiate between normals and migraine patients? In K. Ekblom, W. D. Gerber, P. Henry, G. Nappi, V. Pfaffenrath & P. Tfelt-Hansen

- (Hrsg.), *European Headache Federation (EHF). 1st International Conference*. (S. 30). München: Arcis.
- Gerber, W. D., Petermann, F., Gerber-von Müller, G., Dollwet, M., Darabaneanu, S., Niederberger, U. et al. (2010). MIPAS-Family-evaluation of a new multi-modal behavioral training program for pediatric headaches: clinical effects and the impact on quality of life. *The Journal of Headache and Pain*, 11(3), 215-225.
- Goadsby, P. J. (2008). The 'Act when Mild' (AwM) Study: a step forward in our understanding of early treatment in acute migraine. *Cephalalgia*, 28, 36-41.
- Goadsby, P. J. (2012). Pathophysiology of migraine. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(Suppl 1), S15-22.
- Goadsby, P. J., Charbit, A. R., Andreou, A. P., Akerman, S. & Holland, P. R. (2009). Neurobiology of migraine. *Neuroscience*, 161(2), 327-341.
- Göbel, H. (2012). *Migräne: Diagnostik Therapie Prävention*: Springer Berlin Heidelberg.
- Göbel, H., Krapat, S., Ensink, F. B. M. & Soyka, D. (1993). Comparison of Contingent Negative-Variation between Migraine Interval and Migraine Attack before and after Treatment with Sumatriptan. *Headache*, 33(10), 570-572.
- Goslin, R. E., Gray, R. N., McCrory, D. C., Penzien, D., Rains, J. & Hasselblad, V. (1999). Behavioral and physical treatments for migraine headache. *AHRQ Technical Reviews*, No. 2.2
- Granziera, C., DaSilva, A. F., Snyder, J., Tuch, D. S. & Hadjikhani, N. (2006). Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Medicine*, 3(10), e402.
- Gratton, G., Coles, M. G. & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468-484.
- Groves, P. M. & Thompson, R. F. (1970). Habituation: a dual-process theory. *Psychological Review*, 77(5), 419-450.
- Gudmundsson, L. S., & Scher, A. I. (2012). High migraine prevalence in Parma: why? *Cephalalgia*, 32(5), 355-357.
- Gursoy-Ozdemir, Y., Qiu, J., Matsuoka, N., Bolay, H., Bermppohl, D., Jin, H. et al. (2004). Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(10), 1447-1455.
- Hacke, W. (2010). *Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B. et al. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(8), 4687-4692.
- Hamel, E. (2007). Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*, 27(11), 1293-1300.
- Hansen, J., Lipton, R., Dodick, D., Silberstein, S., Saper, J., Aurora, S. et al. (2013). Migraine Headache Is Present in the Aura Phase - A Prospective Study. *Neurology*, 80.
- Hassinger, H. J., Semenchuk, E. M. & O'Brien, W. H. (1999). Appraisal and coping responses to pain and stress in migraine headache sufferers. *Journal of Behavioral Medicine*, 22(4), 327-340.
- Hay, K. M. & Madders, J. (1971). Migraine treated by relaxation therapy. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 21(112), 664-669.
- Herrmann-Lingen, C., Buss, U. & Snaith, R. P. (2011). *HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale. Deutsche Version*. Bern: Hans Huber.
- Holroyd, K. A., O'Donnell, F. J., Stensland, M., Lipchick, G. L., Cordingley, G. E. & Carlson, B. W. (2001). Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285(17), 2208-2215.

- Holroyd, K. A. & Penzien, D. B. (1990). Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. *Pain*, 42(1), 1-13.
- Houtveen, J. H. & Sorbi, M. J. (2013). Prodromal functioning of migraine patients relative to their interictal state--an ecological momentary assessment study. *PLoS One*, 8(8), e72827.
- Huber, D. & Henrich, G. (2003). Personality traits and stress sensitivity in migraine patients. *Behavioral Medicine*, 29, 4-13.
- Humphrey, P. P. (2007). The discovery of a new drug class for the acute treatment of migraine. *Headache*, 47 Suppl 1, S10-19.
- Humphrey, P. P., Feniuk, W., Perren, M. J., Beresford, I. J., Skingle, M. & Whalley, E. T. (1990). Serotonin and migraine. *Annals of the New York Academy of Science*, 600, 587-598; discussion 598-600.
- International Headache Society (1988). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 8 Suppl 7, 1-96.
- International Headache Society (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 24 Suppl 1, 9-160.
- Jacobs, G. D. & Friedman, R. (2004). EEG spectral analysis of relaxation techniques. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 29(4), 245-254.
- Jacobson, E. (1938). *Progressive Relaxation*. Chicago: University of Chicago Press.
- Janke, W. & Wolffgramm, J. (1995). Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen. Ansätze interdisziplinärer Kooperation von Psychologie, Biologie und Medizin. In G. Debus, G. Erdmann & K. W. Kallus (Hrsg.), *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen. Ansätze interdisziplinärer Forschung*. (S. 293-347). Göttingen: Hogrefe.
- Janssen, K. & Neutgens, J. (1986). Autogenic training and progressive relaxation in the treatment of three kinds of headache. *Behaviour Research and Therapy*, 24(2), 199-208.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Jensen, R. & Stovner, L. J. (2008). Epidemiology and comorbidity of headache. *The Lancet Neurology*, 7(4), 354-361.
- Judit, A., Sandor, P. S. & Schoenen, J. (2000). Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia*, 20(8), 714-719.
- Jurish, S. E., Blanchard, E. B., Andrasik, F., Teders, S. J., Neff, D. F. & Arena, J. G. (1983). Home- versus clinic-based treatment of vascular headache. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51(5), 743-751.
- Kandel, E. R. (2000). Cellular Mechanisms of Learning and the Biological Basis of Individuality. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Hrsg.), *Principles of Neural Science* (S. 1247-1279): McGraw-Hill Professional.
- Khalil, N. M., Legg, N. J. & Anderson, D. J. (2000). Long term decline of P100 amplitude in migraine with aura. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69, 507-511.
- Klapper, J., Stanton, J. & Seawell, M. (1992). The development of a support group organization for headache sufferers. *Headache*, 32(4), 193-196.
- Knott, J. R. & Irwin, D. A. (1973). Anxiety, stress, and the contingent negative variation. *Archives of General Psychiatry*, 29(4), 538-541.
- Koehler, P. J. & Isler, H. (2002). The early use of ergotamine in migraine. Edward Woakes' report of 1868, its theoretical and practical background and its international reception. *Cephalalgia*, 22(8), 686-691.

- Kohlenberg, R. J. & Cahn, T. (1981). Self-help treatment for migraine headaches: a controlled outcome study. *Headache*, 21(5), 196 - 200.
- Krampen, G. (1991). *Diagnostisches und Evaluatives Instrumentarium zum Autogenen Training (AT-EVA)*. Göttingen: Hogrefe.
- Kropp, P. & Gerber, W. D. (1993). Is Increased Amplitude of Contingent Negative-Variation in Migraine Due to Cortical Hyperactivity or to Reduced Habituation. *Cephalalgia*, 13(1), 37-41.
- Kropp, P. & Gerber, W. D. (1995). Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia*, 15(2), 123-128; discussion 178-129.
- Kropp, P. & Gerber, W. D. (1998). Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neuroscience Letters*, 257(2), 73-76.
- Kropp, P. & Gerber, W. D. (2005). Slow cortical potentials in migraine. Predictive value and possible novel therapeutic strategies to prevent an attack. *Functional Neurology*, 20(4), 193-197.
- Kropp, P., Kiewitt, A., Göbel, H., Vetter, P. & Gerber, W. D. (2000). Reliability and stability of contingent negative variation. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 25(1), 33-41.
- Kropp, P., Klinger, R. & Dresler, T. (2015). Die Erwartungshaltung - Migräneauslöser Nummer 1? *MMW - Fortschritte der Medizin*, 157(2), 62-66.
- Kropp, P., Linstedt, U. & Gerber, W. D. (2005). Migräne. Die Dauer der Erkrankung beeinflusst Amplitude und Habituation ereigniskorrelierter Potenziale. *Schmerz*, 19(6), 489-496.
- Kropp, P. & Niederberger, U. (2005). Migräne - Pathophysiologie und nicht-medikamentöse Behandlung. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, 14, 91-96.
- Kropp, P., Siniatchkin, M. & Gerber, W. D. (2000). Contingent negative variation as indicator of duration of migraine disease. *Functional Neurology*, 15(3), 78-81.
- Kropp, P., Siniatchkin, M. & Gerber, W. D. (2002). On the pathophysiology of migraine--links for "empirically based treatment" with neurofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27(3), 203-213.
- Kropp, P., Siniatchkin, M., Stephani, U. & Gerber, W. D. (1999). Migraine - evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neuroscience Letters*, 276(3), 181-184.
- Kropp, P., Wallasch, T. M., Muller, B., Meyer, B., Darabaneanu, S., Bosse, C. et al. (2014). Disease duration of episodic migraine correlates with modified amplitudes and habituation of contingent negative variation. *Journal of Neural Transmission*. Im Druck.
- Lafreniere, R. G., Cader, M. Z., Poulin, J. F., Andres-Enguix, I., Simoneau, M., Gupta, N. et al. (2010). A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Journal of Natural Medicines*, 16(10), 1157-1160.
- Lanteri-Minet, M., Mick, G. & Allaf, B. (2012). Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia*, 32(3), 226-235.
- Lardreau, E. (2012). A curiosity in the history of sciences: the words "megrim" and "migraine". *Journal of the History of the Neurosciences*, 21(1), 31-40.
- Larsson, B., Carlsson, J., Fichtel, A. & Melin, L. (2005). Relaxation treatment of adolescent headache sufferers: results from a school-based replication series. *Headache*, 45(6), 692-704.
- Lauritzen, M. (1994). Pathophysiology of the Migraine Aura - the Spreading Depression Theory. *Brain*, 117, 199-210.
- Lazarus, R. S. & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.

- Le, H., Tfelt-Hansen, P., Russell, M. B., Skytthe, A., Kyvik, K. O., & Olesen, J. (2011). Comorbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia*, 31(1), 43-64.
- Leao, A. A. P. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, 7(6), 359-390.
- Lehrer, P. M., Schoicket, S., Carrington, P. & Woolfolk, R. L. (1980). Psychophysiological and cognitive responses to stressful stimuli in subjects practicing progressive relaxation and clinically standardized meditation. *Behaviour Research and Therapy*, 18(4), 293-303.
- Levy, D. & Strassman, A. M. (2002). Mechanical response properties of A and C primary afferent neurons innervating the rat intracranial dura. *Journal of Neurophysiology*, 88(6), 3021-3031.
- Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barre, J., Katsarava, Z. et al. (2012). The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *European Journal of Neurology*, 19(5), 703-711.
- Lipton, R. B., Buse, D. C., Hall, C. B., Tennen, H., DeFreitas, T. A., Borkowski, T. M. et al. (2014). Reduction in perceived stress as a migraine trigger Testing the "let-down headache" hypothesis. *Neurology*, 82(16), 1395-1401.
- Lipton, R. B., Liberman, J. N., Kolodner, K. B., Bigal, M. E., Dowson, A. & Steward, W. F. (2003). Migraine headache disability and health-related quality-of-life: a population-based case-control study from England. *Cephalalgia*, 23(6), 441-450.
- Lisspers, J. & Öst, L. G. (1990). Long-term follow-up of migraine treatment: do the effects remain up to six years? *Behaviour Research and Therapy*, 28(4), 313-322.
- Litt, M. D. (1986). Mediating factors in non-medical treatment for migraine headache: toward an interactional model. *Journal of Psychosomatic Research*, 30(4), 505-519.
- Loveless, N. E. & Sanford, A. J. (1974). Slow Potential Correlates of Preparatory Set. *Biological Psychology*, 1, 303-314.
- Lüking, M. & Martin, A. (2011). Entspannung, Imagination, Biofeedback und Meditation. In B. Kröner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger & P. Nilges (Hrsg.), *Schmerzpsychotherapie. Grundlagen, Diagnostik, Krankheitsbilder, Behandlung* (S. 565-583). Berlin, Heidelberg: Springer.
- MacGregor, E. A., Rosenberg, J. D. & Kurth, T. (2011). Sex-related differences in epidemiological and clinic-based headache studies. *Headache*, 51(6), 843-859.
- Maeda, H., Morita, K., Nakamura, J., Inoue, M., Kinoshita, S., Kodama, E., Maki, S. & Nakazawa, Y. (1995). Reliability of the task-related component (P3b) of P3 event-related potentials. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 49(5-6), 281-286.
- Maertens de Noordhout, A., Timsit-Berthier, M., Timsit, M. & Schoenen, J. (1986). Contingent negative variation in headache. *Annals of Neurology*, 19(1), 78-80.
- Magis, D., Vigano, A., Sava, S., d'Elia, T. S., Schoenen, J. & Coppola, G. (2013). Pearls and pitfalls: electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia*, 33(8), 526-539.
- Marcus, D. A., Scharff, L., Mercer, S. & Turk, D. C. (1998). Nonpharmacological treatment for migraine: incremental utility of physical therapy with relaxation and thermal biofeedback. *Cephalalgia*, 18(5), 266-272; discussion 242.
- Martin, P. R. (2010). Behavioral management of migraine headache triggers: learning to cope with triggers. *Current Pain and Headache Reports*, 14(3), 221-227.
- May, A. & Diener, H. C. (2007). Kopfschmerzpatienten im klinischen Alltag. Wann ist eine apparative Zusatzuntersuchung indiziert? *Schmerz*, 21(1), 43-48.
- McCallum, W. C. (1988). Potentials related to expectancy, preparation and motor activity. In T. W. Picton (Hrsg.), *Human event-related potentials. EEG Handbook* (S. 427-534). Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.

- Merikangas, K. R. (2013). Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*, 53(2), 230-246.
- Milde-Busch, A.; Straube, A.; Heinen, F. & von Kries, R. (2012). Identified risk factors and adolescents' beliefs about triggers for headaches: results from a cross-sectional study. *The Journal of Headache and Pain*, 13, 639-643.
- Miller, W. R. & Rollnick, S. (2002). *Motivational Interviewing: preparing people for change*. 2nd Edition. New York: The Guilford Press.
- Mitchell, K. R. & Mitchell, D. M. (1971). Migraine: an exploratory treatment application of programmed behaviour therapy techniques. *Journal of Psychosomatic Research*, 15(2), 137-157.
- Mollaoglu, M. (2013). Trigger factors in migraine patients. *Journal of Health Psychology*, 18(7), 984-994.
- Moskowitz, M. A. (1990). Basic mechanisms in vascular headache. *Neurologic Clinics*, 8(4), 801-815.
- Moskowitz, M. A., Nozaki, K. & Kraig, R. P. (1993). Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 13(3), 1167-1177.
- Mulder, E. J. C. M., Linssen, W. H. J. P., Passchier, J. & de Geus, E. J. C. (2001). Interictal and postictal contingent negative variation in migraine without aura. *Headache*, 41, 72-78.
- Mullally, W. J., Hall, K. & Goldstein, R. (2009). Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches. *Pain Physician*, 12(6), 1005-1011.
- Nagel-Leiby, S., Welch, K. M., D'Andrea, G., Grunfeld, S. & Brown, E. (1990). Event-related slow potentials and associated catecholamine function in migraine. *Cephalalgia*, 10(6), 317-329.
- Nestoriuc, Y. & Martin, A. (2007). Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain*, 128(1-2), 111-127.
- Nicholson, R. A. (2010). Chronic headache: the role of the psychologist. *Current Pain and Headache Reports*, 14(1), 47-54.
- Nosedá, R. & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, 154 Suppl 1, S44-53.
- Oelkers, R., Grosser, K., Lang, E., Geisslinger, G., Kobal, G., Brune, K. & Lötsch, J. (1999). Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain*, 122, 1147-1155.
- Oelkers-Ax, R., Grosser, K. & Lang, E. (1999). Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain*, 122, 1147-1155.
- Oelker-Ax, R., Parzer, P., Resch, F. & Weisbrod, M. (2005). Maturation of early visual processing investigated by a pattern-reversal habituation paradigm is altered in migraine. *Cephalalgia*, 25, 280-289.
- Oelkers-Ax, R., Schmidt, K., Bender, S., Reimer, I., Mohler, E., Knauss, E. et al. (2008). Longitudinal assessment of response preparation and evaluation in migraine gives evidence for deviant maturation. *Cephalalgia*, 28(3), 237-249.
- Olesen, J., Larsen, B. & Lauritzen, M. (1981). Focal Hyperemia Followed by Spreading Oligemia and Impaired Activation of Rcbf in Classic Migraine. *Annals of Neurology*, 9(4), 344-352.
- Olesen, J. & Leonardi, M. (2003). The burden of brain diseases in Europe. *European Journal of Neurology*, 10(5), 471-477.

- Omland, P. M., Nilsen, K. B., Uglem, M., Gravdahl, G., Linde, M., Hagen, K. & Sand, T. (2013). Visual evoked potentials in interictal migraine: No confirmation of abnormal habituation. *Headache*, 53, 1071-1086.
- Overath, C. H., Darabaneanu, S., Evers, M. C., Gerber, W. D., Graf, M., Keller, A. et al. (2014). Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *The Journal of Headache and Pain*, 15, 11.
- Ozkul, Y. & Uckardes, A. (2002). Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *European Journal of Neurology*, 9(3), 227-232.
- Paulley, J. W. & Haskell, D. A. (1975). The treatment of migraine without drugs. *Journal of Psychosomatic Research*, 19(5-6), 367-374.
- Pearce, J. M. (1986). Historical aspects of migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 49(10), 1097-1103.
- Penzien, D. B., Andrasik, F., Freidenberg, B. M., Houle, T. T., Lake, A. E., 3rd, Lipchik, G. L. et al. (2005). Guidelines for trials of behavioral treatments for recurrent headache, first edition: American Headache Society Behavioral Clinical Trials Workgroup. *Headache*, 45 Suppl 2, S110-132.
- Penzien, D. B., Rains, J. C. & Andrasik, F. (2002). Behavioral management of recurrent headache: three decades of experience and empiricism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27(2), 163-181.
- Peroutka, S. J. (2014). What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. *Current Pain and Headache Reports*, 18(10).
- Petermann, U. & Pätel, J. (2009). Entspannungsverfahren. In S. Schneider & J. Margraf (Hrsg.), *Lehrbuch der Verhaltenstherapie. Störungen im Kindes- und Jugendalter* (S. 243-254). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Pfaffenrath, V., Fendrich, K., Vennemann, M., Meisinger, C., Ladwig, K. H., Evers, S. et al. (2009). Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia*, 29(1), 48-57.
- Phillip, D., Lyngberg, A.C. & Jensen, R. (2007). Assessment of headache diagnosis. A comparative population study of a clinical interview with a diagnostic headache diary. *Cephalalgia*, 27, 1-8.
- Pietrobon, D. (2007). Familial hemiplegic migraine. *Neurotherapeutics*, 4(2), 274-284.
- Pietrobon, D., & Moskowitz, M. A. (2013). Pathophysiology of migraine. *Annual Review of Physiology*, 75, 365-391.
- Pietrobon, D. & Moskowitz, M. A. (2014). Chaos and commotion in the wake of cortical spreading depression and spreading depolarizations. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(6), 379-393.
- Pribram, K. H. & McGuinness, D. (1975). Arousal, activation, and effort in the control of attention. *Psychological Review*, 82(2), 116-149.
- Radtke, A. & Neuhauser, H. (2009). Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*, 49(1), 79-89.
- Rasch, B., Frieze, M., Hofmann, W. & Naumann, E. (2014). *Quantitative Methoden. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Rehfish, H. P. & Basler, H.-D. (2007). Entspannung und Imagination. In B. Kröner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger & P. Nilges (Hrsg.), *Schmerzpsychotherapie* (S. 551-563). Heidelberg: Springer Medizin.
- Richter, F. & Lehmenkühler, A. (2008). Cortical spreading depression (CSD). Ein neurophysiologisches Korrelat der Migräneaura. *Schmerz*, 22, 544-550.
- Rief, W. & Birbaumer, N. (2000). *Biofeedback-Therapie*. Stuttgart: Schattauer.

- Rizzo, P. A., Amabile, G., Caporali, M., Spadaro, M., Zanasi, M. & Morocutti, C. (1978). Cnv Study in a Group of Patients with Traumatic Head-Injuries. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 45(2), 281-285.
- Rockstroh, B., Elbert, T., Birbaumer, N. & Lutzenberger, W. (1982). *Slow Brain Potentials and Behavior*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Rohrbaugh, W. J. & Gaillard, A. G. (1983). Sensory and motor aspects of the contingent negative variation. In A. G. Gaillard & W. Ritter (Hrsg.), *Tutorials in event-related potential research: Endogeneous components* (S. 269-310). Amsterdam: Elsevier.
- Rosler, F., Heil, M. & Roder, B. (1997). Slow negative brain potentials as reflections of specific modular resources of cognition. *Biological Psychology*, 45(1-3), 109-141.
- Ruhl, U., Hach, I. & Wittchen, H.-U. (2011). Entspannungsverfahren. In H.-U. Wittchen & J. Hoyer (Hrsg.), *Klinische Psychologie & Psychotherapie* (S. 587-599). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Ruiz de Velasco, I.; González, N.; Etxeberria, Y. & Garcia-Monco, J.C. (2003). Quality of life in migraine patients: a qualitative study. *Cephalalgia*, 23, 892-900.
- Rüsseler, J. & Münte, T. (2005). Kognitive Potenziale (ereigniskorrelierte Potenziale, EKP). In H. Buchner & J. Noth (Hrsg.), *Evozierte Potenziale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendungen* (S. 80-94). Stuttgart: Georg Thieme Verlag AG.
- Rutberg, S. & Öhrling, K. (2012). Migraine - more than a headache: Women's experiences of living with migraine. *Disability and Rehabilitation*, 34(4), 329-336.
- Sand, T. (2014). We were blind, so now we can see: the EP/ERP story in migraine. *Clinical Neurophysiology*, 125(3), 433-444.
- Sand, T. & Vingen, J. V. (2000). Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia*, 20(9), 804-820.
- Sand, T., Zhitniy, N, White, L. R. & Stovner, L. J. (2008). Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1020-1027.
- Sand, T., White, L. R., Hagen, K. & Stovner, L. J. (2009). Visual evoked potential and spatial frequency in migraine: a longitudinal study. *Acta Neurologica Scandinavica Suppl.*, 189, 33-37.
- Santos, I. S., Brunoni, A. R., Goulart, A. C., Griep, R. H., Lotufo, P. A. & Bensenor, I. M. (2014). Negative life events and migraine: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) baseline data. *Bmc Public Health*, 14.
- Sargent, J., Solbach, P., Coyne, L., Spohn, H. & Segerson, J. (1986). Results of a controlled, experimental, outcome study of nondrug treatments for the control of migraine headaches. *Journal of Behavioral Medicine*, 9(3), 291-323.
- Sauro, K. M. & Becker, W. J. (2009). The stress and migraine interaction. *Headache*, 49(9), 1378-1386.
- Schandry, R. (1996). *Lehrbuch Psychophysiologie* (3. Auflage). Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Schobess, C. & Steinberg, H. (2013). Knowledge of German neurologists on migraine around 1890. Paul Julius Mobius and his 1894 monograph Die Migräne. *Nervenarzt*, 84(8), 995-1001.
- Schoenen, J. (1986). Beta blockers and the central nervous system. *Cephalalgia*, 6 Suppl 5, 47-54.
- Schoenen, J. (1996). Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 50(2), 71-78.

- Schoenen, J. (2006). Neurophysiological features of the migrainous brain. *Neurological Sciences*, 27 Suppl 2, S77-81.
- Schoenen, J., Ambrosini, A., Sándor, P. S. & Maertens de Noordhout, A. (2003). Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clinical Neurophysiology*, 114(6), 955-972.
- Schoenen, J., Maertens, A., Timsit-Berthier, M. & Timsit, M. (1985). Contingent negative variation (CNV) as a diagnostic and physiopathologic tool in headache patients. In R. F.C. (Hrsg.), *Migraine. Clinical and research advances*. (S. 17-25). Basel: Karger.
- Schoenen, J., Maertens de Noordhout, A., Timsit-Berthier, M. & Timsit, M. (1986). Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalalgia*, 6(4), 229-233.
- Schoenen, J., Timsit-Berthier, M. & Timsit, M. (1985). Correlations between contingent negative variation and plasma levels of catecholamines in headache patients. *Cephalalgia*, 5(Suppl. 1), 480.
- Schoenen, J., Wang, W., Albert, A. & Delwaide, P. J. (1995). Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *European Journal of Neurology*, 2(2), 115-122.
- Schürks, M. & Diener, H. C. (2008). Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Schmerz*, 22(5), 523-526, 528-530.
- Schwake, M. (2011). Elektrophysiologische Methoden. In G. Hermey, C. Mahlke, M. Schwake & T. Sommer (Hrsg.), *Der Experimentator. Neurowissenschaften* (S. 99-123). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Seng, E. K. & Holroyd, K. A. (2014). Behavioral migraine management modifies behavioral and cognitive coping in people with migraine. *Headache*, 54(9), 1470-1483.
- Sicuteri, F. (1959). Prophylactic and therapeutic properties of 1-methyl-lysergic acid butanolamide in migraine. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 15, 300-307.
- Silberstein, S. D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C. & Ashman, E. (2012). Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 78(17), 1337-1345.
- Silver, B. V., Blanchard, E. B., Williamson, D. A., Theobald, D. E. & Brown, D. A. (1979). Temperature biofeedback and relaxation training in the treatment of migraine headaches. One-year follow-up. *Biofeedback and Self Regulation*, 4(4), 359-366.
- Siniatchkin, M., Andrasik, F., Kropp, P., Niederberger, U., Streng, H., Averkina, N. et al. (2007). Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 27(9), 1024-1032.
- Siniatchkin, M., Averkina, N., Andrasik, F., Stephani, U. & Gerber, W. D. (2006). Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neuroscience Letters*, 400(1-2), 121-124.
- Siniatchkin, M., Averkina, N. & Gerber, W. D. (2006). Relationship between precipitating agents and neurophysiological abnormalities in migraine. *Cephalalgia*, 26(4), 457-465.
- Siniatchkin, M., Gerber-von Müller, G., Darabaneanu, S., Petermann, F., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2011). Behavioural treatment programme contributes to normalization of contingent negative variation in children with migraine. *Cephalalgia*, 31(5), 562-572.

- Siniatchkin, M. & Gerber, W. D. (2011). Component-specific self-regulation of slow cortical potentials and its effect on behavior: an exploratory study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36(1), 15-25.
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Kropp, P. & Vein, A. (1999). How the brain anticipates an attack: a study of neurophysiological periodicity in migraine. *Functional Neurology*, 14(2), 69-77.
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Kropp, P., Voznesenskaya, T. & Vein, A. M. (2000). Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free interval in migraine related to abnormal orienting activity? *Cephalalgia*, 20(1), 20-29.
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Kropp, P. & Vein, A. (1998). Contingent negative variation in patients with chronic daily headache. *Cephalalgia*, 18(8), 565-569.
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D. & Vein, A. (1998). Clinical efficacy and central mechanisms of cyclandelate in migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Functional Neurology*, 13(1), 47-56.
- Siniatchkin, M., Hierundar, A., Kropp, P., Kuhnert, R., Gerber, W. D. & Stephani, U. (2000). Self-regulation of slow cortical potentials in children with migraine: an exploratory study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 25(1), 13-32.
- Siniatchkin, M., Jonas, A., Baki, H., van Baalen, A., Gerber, W. D. & Stephani, U. (2010). Developmental changes of the contingent negative variation in migraine and healthy children. *Journal of Headache and Pain*, 11(2), 105-113.
- Siniatchkin, M., Kropp, P. & Gerber, W. D. (2001). Contingent negative variation in subjects at risk for migraine without aura. *Pain*, 94(2), 159-167.
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D. & Stephani, U. (2000). Migraine in childhood - are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neuroscience Letters*, 279(1), 1-4.
- Smith, J. M., Bradley, D. P., James, M. F. & Huang, C. L. (2006). Physiological studies of cortical spreading depression. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 81(4), 457-481.
- Somborski, K. & Bingel, U. (2010). Funktionelle Bildgebung in der Schmerzforschung. *Schmerz*, 24(4), 385-400.
- Somjen, G. G. (2001). Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiological Reviews*, 81(3), 1065-1096.
- Speck, V. & Maihöfner, C. (2013). Migräne - Bewährtes und aktuelle Entwicklungen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 81(6), 308-323.
- Stankewitz, A. & May, A. (2008). Kortikale Dysbalance des Migränikerhirns - Hyperexzitabilität als Folge einer Sensitisierung? *Schmerz*, 22 Suppl 1, 17-21.
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lanteri-Minet, M. et al. (2014). The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 15, 31.
- Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A. et al. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 27(3), 193-210.
- Stovner, L. J. & Andree, C. (2010). Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 11(4), 289-299.
- Strassman, A. M., Raymond, S. A. & Burstein, R. (1996). Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*, 384(6609), 560-564.
- Stronks, D. L., Tulen, J. H., Peppinkhuizen, L., Verheij, R., Mantel, G. W., Spinhoven, P. et al. (1999). Personality traits and psychological reactions to mental stress of female migraine patients. *Cephalalgia*, 19(6), 566-574.
- Tecce, J. J. (1972). Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychological Bulletin*, 77(2), 73-108.

- Tecce, J. J. (1985). Citation Classic - Contingent Negative-Variation (Cnv) and Psychological Processes in Man. *Current Contents/Social & Behavioral Sciences*(9), 18-18.
- Tecce, J. J. & Scheff, N. M. (1969). Attention and Dc Potentials (Contingent Negative Variation) in Human Brain. *Psychophysiology*, 5(5), 569-570.
- Tfelt-Hansen, P., Pascual, J., Ramadan, N., Dahlof, C., D'Amico, D., Diener, H. C. et al. (2012). Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*, 32(1), 6-38.
- Tfelt-Hansen, P. C. & Koehler, P. J. (2011). One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*, 51(5), 752-778.
- Theriot, J. J., Toga, A. W., Prakash, N., Ju, Y. S. & Brennan, K. C. (2012). Cortical sensory plasticity in a model of migraine with aura. *The Journal of Neuroscience*, 32(44), 15252-15261.
- Toropainen, E. & Rinne, M. (1998). What are groups all about? Basis principles of group work for health-related physical activity. *Patient Education and Counseling*, 33, S105-109.
- Trautmann, E., Lackschewitz, H. & Kröner-Herwig, B. (2006). Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents--a meta-analysis. *Cephalalgia*, 26(12), 1411-1426.
- Treede, R.-D. (2013). Elektrophysiologische Messverfahren. In R. Baron, W. Koppert, M. Strumpf & A. Willweber-Strumpf (Hrsg.), *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie* (S. 95-102). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Vaitl, D. (2009). Neurobiologische Grundlagen der Entspannungsverfahren. In D. Vaitl & F. Petermann (Hrsg.), *Entspannungsverfahren - Das Praxishandbuch* (S. 18-35). Weinheim: Beltz Psychologische Verlags-Union.
- van Boxtel, G. J. & Brunia, C. H. (1994). Motor and non-motor aspects of slow brain potentials. *Biological Psychology*, 38(1), 37-51.
- Varkey, E., Cider, A., Carlsson, J. & Linde, M. (2011). Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*, 31(14), 1428-1438.
- Vos, T., Flaxmann, A. D., Naghavi, M. et al. (2012). Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2163-2196.
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C. & Winter, A. L. (1964). Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensorimotor Association and Expectancy in the Human Brain. *Nature*, 203, 380-384.
- Warrenburg, S., Pagano, R. R., Woods, M. & Hlastala, M. (1980). A comparison of somatic relaxation and EEG activity in classical progressive relaxation and transcendental meditation. *Journal of Behavioral Medicine*, 3(1), 73-93.
- Welch, K. M. (2003). Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*, 61(8 Suppl 4), S2-8.
- Williamson, D. A., Monguillot, J. E., Jarrell, M. P., Cohen, R. A., Pratt, J. M. & Blouin, D. C. (1984). Relaxation for the treatment of headache. Controlled evaluation of two group programs. *Behavior Modification*, 8(3), 407-424.
- Yoon, M. S., Katsarava, Z., Obermann, M., Fritsche, G., Oezuyurt, M., Kaesewinkel, K. et al. (2012). Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *The Journal of Headache and Pain*, 13(3), 215-223.
- Zhang, X., Levy, D., Kainz, V., Nosedá, R., Jakubowski, M. & Burstein, R. (2011). Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Annals of Neurology*, 69(5), 855-865.

- Zhang, X., Levy, D., Nosedá, R., Kainz, V., Jakubowski, M. & Burstein, R. (2010). Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *The Journal of Neuroscience*, 30(26), 8807-8814.
- Zschocke, S. & Hansen, H.-C. (2012). *Klinische Elektroencephalographie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Anhang

A Klassifikation der Migräne und ihrer Unterformen

ICHD- Diagnose

Code

1.1	Migräne ohne Aura
1.2	Migräne mit Aura
1.2.1	Typische Aura mit Migränekopfschmerz
1.2.2	Typische Aura mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen
1.2.3	Typische Aura ohne Kopfschmerz
1.2.4	Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)
1.2.5	Sporadische hemiplegische Migräne
1.2.6	Migräne vom Basilaristyp
1.3	Periodische Syndrome in der Kindheit, die im allgemeinen Vorläufer einer Migräne sind
1.3.1	Zyklisches Erbrechen
1.3.2	Abdominelle Migräne
1.3.3	Gutartiger paroxysmaler Schwindel in der Kindheit
1.4	Retinale Migräne
1.5	Migränekomplikationen
1.5.1	Chronische Migräne
1.5.2	Status migränosus
1.5.3	Persistierende Aura ohne Hirninfarkt
1.5.4	Migränöser Infarkt
1.5.5	Zerebrale Krampfanfälle, durch Migräne getriggert
1.6	Wahrscheinliche Migräne
1.6.1	Wahrscheinliche Migräne ohne Aura
1.6.2	Wahrscheinliche Migräne mit Aura
1.6.3	Wahrscheinliche chronische Migräne

B Aushänge in Einkaufspassagen



Bitte nehmen Sie an unserer Studie teil!
Gegen den Stress mit Progressiver Muskelentspannung

Die Progressive Muskelentspannung nach Jacobson ist eine aktive Entspannungsmethode, die bei Gesunden wie auch bei verschiedenen Erkrankungen zur unterstützenden Behandlung eingesetzt wird. Am Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universitätsmedizin Rostock wird die genaue Wirkung des Verfahrens derzeit erforscht. Es werden hierfür interessierte gesunde Personen und Patienten mit einer Migräneerkrankung gesucht.

Was erwartet Sie?

Die Teilnahme an einem 6-wöchigen Kurs zum Erlernen der Progressiven Muskelentspannung. Nach Beendigung des Kurses sind Sie in der Lage, das Verfahren eigenständig und gezielt im Alltag einzusetzen. Um die genaue Verarbeitung der Entspannungsmethode verstehen zu können, werden zusätzlich insgesamt drei ca. 1-stündige Messungen mittels EEG durchgeführt. Hierfür bringen wir mehrere Elektroden mit einer Klebepaste auf die Kopfhaut auf – selbstverständlich schmerzfrei!

Wann sind Sie als Teilnehmer geeignet?

Wenn Sie keine chronischen körperlichen oder psychischen Erkrankungen haben
ODER
Wenn Sie mind. 2 Migräneanfälle im Monat haben, aber keine medikamentöse
Prophylaxe bekommen.

Was haben Sie davon?

Bei Gesunden: ein insgesamt besseres Wohlbefinden und eine größere Stressresistenz.
Bei Migränekranke: die Aussicht auf eine Linderung der Symptome.

Wo können Sie sich anmelden?

telefonisch unter 0381/494 95 15
per E-Mail: bianca.meyer@med.uni-rostock.de

[illegible]

C Bei Ärzten ausgelegte Flyer



Gegen den Stress mit Progressiver Muskelentspannung

Die **Progressive Muskelentspannung nach Jacobson** ist eine aktive Entspannungsmethode mit einer jahrzehntelangen Tradition. Bei Gesunden wird sie zur Steigerung des Wohlbefindens und zur Stressreduktion eingesetzt, bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zur unterstützenden Behandlung.

Wissenschaftliche Untersuchungen bescheinigen dem Verfahren eine sehr gute Wirksamkeit.

Am **Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie** der **Universitätsmedizin Rostock** wird die genaue Wirkung des Verfahrens derzeit erforscht.
Es werden hierfür interessierte Gesunde oder Patienten mit einer Migräneerkrankung gesucht.

Was erwartet Sie?

Die Teilnahme an einem 6-wöchigen Kurs zum Erlernen der Progressiven Muskelentspannung. Nach Beendigung des Kurses sind Sie in der Lage, das Verfahren eigenständig und gezielt im Alltag einzusetzen.

Um die genaue Verarbeitung der Entspannungsmethode verstehen zu können, werden zusätzlich insgesamt drei ca. 1-stündige Messungen mittels EEG durchgeführt. Hierfür bringen wir mehrere Elektroden mit einer Klebepaste auf die Kopfhaut auf – selbstverständlich schmerzfrei!

Wann sind Sie als Teilnehmer geeignet?

Wenn Sie keine chronischen körperlichen oder psychischen Erkrankungen haben
ODER

Wenn Sie mind. 2 Migräneanfälle im Monat haben, aber keine medikamentöse Prophylaxe bekommen.

Was haben Sie davon?

Bei Gesunden: ein insgesamt besseres Wohlbefinden und eine größere Stressresistenz.

Bei Migränapatienten: die Aussicht auf eine Linderung der Symptome.

Wo können Sie sich anmelden?

Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Universitätsmedizin Rostock

Tel: 0381/494 95 15

E-Mail: bianca.meyer@med.uni-rostock.de

D Zeitungsartikel in der örtlichen Tageszeitung

Mit Muskelkraft gegen Migräne

Jeder zehnte Deutsche leidet unter Migräneanfällen – Tendenz steigend. Die Rostocker Psychologin Bianca Meyer erforscht die Wirkung von Entspannungstraining.

Rostock – Er kommt plötzlich, ein pulsierend-pochender Schmerz. Der Kopf droht zu platzen, vor den Augen wird es schwarz. So beschreiben viele Migräne-Patienten ihr Leiden. Zehn Prozent der Deutschen haben Migräneanfälle, sagt Professor Peter Kropp, Direktor des Instituts für Medizinische Psychologie und Soziologie der Uni Rostock. In Mecklenburg-Vorpommern weniger als in West- und Süddeutschland, wie eine Studie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft feststellte. Demnach sind in MV rund 4,4 Prozent der 35 bis 75-Jährigen betroffen, im nordrhein-westfälischen Dortmund dagegen acht Prozent.

„Das Problem Migräne hat sich in den letzten Jahren verstärkt“, weiß Kropp. Seit 25 Jahren forscht der Psychologe zum Thema Kopfschmerzen, seit sieben Jahren in Rostock. Die Schmerzen können in verschiedenen Formen auftreten, erklärt er. Migräne sei vom dumpf drückenden Spannungskopfschmerz zu unterscheiden. Sie trete plötzlich und einseitig auf. Bewegung verschlimmere die Symptome im Gegensatz zum klassischen Kopfschmerz.

Grund für Migräneanfälle sei eine Kombination aus genetischer Veranlagung und auslösenden Faktoren wie Stress oder Schlafmangel, so der Experte. Weltweit wird seit Jahrzehnten geforscht, wie diesen Schmerzen entgegengewirkt werden kann. Studien fanden heraus: Auch nicht-medikamentöse Behandlung kann helfen. Die Rostocker Psychologin Bianca Meyer (29) bestätigt: „Entspannungsverfahren haben eine ähnliche Wirkung wie Medikamente.“ Über die Gründe gebe es aber nur Vermu-



Bianca Meyer (29, r.) erläutert Katharina Wehrmann (19) die ersten Übungen. Foto: Dietmar Lillenthal

tungen. Das will sie mit ihrer Studie ändern: Mit Hilfe von Muskelübungen und begleitender EEG-Hirnstrommessung erhofft sich Bianca Meyer neue Erkenntnisse. „Teilnehmer sollen Muskel für Muskel gezielt an- und entspannen. Ich untersuche anschließend, wie das Gehirn von gesunden und kranken Patienten das Erlernte verarbeitet.“

Die Patienten seien dankbar für Alternativen, Wundermittel seien nicht in Sicht. Vollständig auf Medikamente zu verzichten, das halten Kropp und Meyer für falsch: „Es muss eine Kombination sein. Im Ernstfall helfen auch Entspannungsübungen wenig.“ Bianca Meyer will ihre Studie Ende 2013 abschließen. Bis dahin sucht die Psychologin 100 Probanden – mit und ohne Migräne.

Gesine Präger

● Anmeldung: 03 81/494 95 31

E Auszug aus dem Newsletter des Rektors der Universität Rostock (18.02.2013)

Vermischtes

Gegen den Stress mit Progressiver Muskelentspannung – Teilnehmerinnen und Teilnehmer für eine Studie gesucht

Die Progressive Muskelentspannung nach Jacobson ist eine aktive Entspannungsmethode mit einer jahrzehntelangen Tradition. Bei Gesunden wird sie zur Steigerung des Wohlbefindens und zur Stressreduktion eingesetzt, bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zur unterstützenden Behandlung. Wissenschaftliche Untersuchungen bescheinigen dem Verfahren eine gute Wirksamkeit. Am Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universitätsmedizin Rostock wird die genaue Wirkung des Verfahrens derzeit erforscht. Es werden hierfür interessierte Gesunde oder Patienten mit einer Migräneerkrankung gesucht. Interessierte haben die Möglichkeit, an einem sechswöchigen Kurs zum Erlernen der Progressiven Muskelentspannung teilzunehmen. Nach Beendigung des Kurses sind die Teilnehmerinnen und Teilnehmer in der Lage, das Verfahren eigenständig und gezielt im Alltag einzusetzen. Teilnehmen können Menschen, die keine chronischen körperlichen oder psychischen Erkrankungen haben, oder Menschen, die mindestens zwei Migräneanfälle im Monat haben, aber keine medikamentöse Prophylaxe bekommen.

Weitere Informationen und Anmeldung:

Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie,
Universitätsmedizin Rostock, Tel.: +49 381 494-9515,
E-Mail: bianca.meyer@med.uni-rostock.de

F Checkliste Ersttelefonat

Telefonat geführt am: _____

Name des Patienten: _____

Telefonnummer: _____

Diagnose

- ☐ Diagnose „Migräne“ vom Neurologen liegt vor (Überweisung)
- ☐ 2-8 Migräneanfälle pro Monat
- ☐ höchstens 14 Migränetage im Monat
- ☐ Erkrankungsdauer mind. 1 Jahr
- ☐ Alter zu Erkrankungsbeginn höchstens 50 Jahre

Demografische Variablen

- ☐ Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- ☐ Keine bestehende oder geplante Schwangerschaft

Migränetherapie

- ☐ Keine bestehende Migräneprophylaxe
 - Medikamentös (wann abgesetzt: _____)
 - Psychotherapie (wann abgesetzt: _____)
 - Akupunktur (wann abgesetzt: _____)
- ☐ Keine aktuelle regelmäßige Anwendung der PMR
 - letzte regelmäßige Anwendung ist mind. 2 Jahre her
- ☐ akute Medikation an höchstens 10 Tagen im Monat (_____ Tage)

Weitere Erkrankungen

- ☐ Keine psychiatrische oder neurologische Erkrankung
- ☐ Keine Suizidgefahr
- ☐ Keine Einnahme von Antidepressiva oder Antipsychotika
- ☐ Keine andere chronische Erkrankung
- ☐ Kein Alkohol- und/oder Medikamentenmissbrauch, keine Drogeneinnahme

Gesprächstermin am: _____ um _____ Uhr (☐ Telefonat ☐ persönlich)

Termin EEG am: _____ um _____ Uhr (bitte möglichst vorher keinen Kaffee/Kaffeegeohnheiten nicht ändern)

G Checkliste Aufnahmegespräch

- Ausführliche Vorstellung der Studie
- Demografische Variablen
 - Name: _____
 - Geburtsdatum: _____
 - Adresse: _____

 - Telefonnummer: _____
 - E-Mail: _____
 - Rauchen: ja/nein
 - Migräneart: _____ (Eintragen gem. Überweisung)
 - Erkrankungsdauer: _____
- Medikamenteneinnahme zur akuten Therapie
 - _____
 - _____
 - _____
 - Medikamenteneinnahme an _____ Tagen im Monat
- Fragebögen:
 - Patienteninformation (eine Kopie bleibt beim Patienten)
 - Kopfschmerztagebuch
 - Fragebogen zur Person
 - werden vorher mitgegeben oder zugeschickt und ausgefüllt zur 1. EEG-Ableitung mitgebracht (außer KS-Tagebuch)
 - Fragebogen zur aktuellen Befindlichkeit
 - HADS
 - SF-12
 - SVF
 - Habituationsfragebogen
 - werden vor der EEG-Ableitung ausgefüllt
 - Es wird ein Vpn-code erstellt, der auf den Fragebögen schon vorab eingetragen wurde, bitte KEINEN Namen mehr eintragen!
- Termin EEG: _____ um _____ Uhr

Falls in den 2 Tagen nach der EEG-Ableitung Migräne auftritt: EEG-Ableitung wiederholen!

H Patienteninformation und Einverständniserklärung



Universitätsmedizin Rostock - PF 10 08 88 - 18055 Rostock

Institut für
Medizinische Psychologie und
Medizinische Soziologie
Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp
Studienleiterin: Bianca Meyer
bianca.meyer@med.uni-rostock.de

Sitz: Gehlsheimer Straße 20
18147 Rostock

Telefon: +49 381 494-9515
Telefax: +49 381 494-9532

Teilnehmerinformation

„Kortikale Informationsverarbeitung und Krankheitsverlauf bei regelmäßiger Anwendung der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson bei Patienten mit einer Migräneerkrankung“

Sehr geehrte Studienteilnehmerin,
sehr geehrter Studienteilnehmer,

auf den folgenden Seiten erhalten Sie wichtige Informationen über die oben genannte Studie.

Es ist bekannt, dass es neben der medikamentösen Therapie bei Migräne auch mehrere nicht-medikamentöse Verfahren gibt, deren Wirksamkeit sehr gut nachgewiesen ist. Hierzu gehört auch die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR).

1. Anliegen der Studie

Ziel dieser Studie ist es zum einen die Wirkung der PMR bei Migräne zu zeigen und zum anderen über eine EEG-Ableitung die Mechanismen dieser Wirkung besser zu verstehen.

2. Konzeption der Studie

Es handelt sich hierbei um eine Studie mit 100 Teilnehmern, von denen 50 unter Migräne leiden und die anderen 50 als gesunde Kontrollprobanden fungieren. Die Teilnehmer erhalten ein Entspannungstraining (Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) über sechs Wochen, wodurch bei den Migränepatienten eine Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht werden soll und bei den Gesunden eine generelle Steigerung des Wohlbefindens.

3. Studiendurchführung/Untersuchungen

Über einen Zeitraum von sechs Wochen führen die Migränepatienten ein Kopfschmerztagebuch, in das Auftreten, Intensität und Dauer von Migräneattacken eingetragen werden. Innerhalb dieser sechs Wochen wird eine EEG-Ableitung durchgeführt, die insgesamt ca. eine Stunde dauert. Außerdem sind in diesem Zeitraum mehrere Fragebögen auszufüllen.

Über einen weiteren Zeitraum von sechs Wochen wird ein Entspannungstraining durchgeführt, durch welches Sie das Verfahren der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson erlernen und vertiefen. Es finden sechs Termine im Wochenabstand statt, die jeweils ca. eine Stunde dauern. Zusätzlich ist tägliches Üben zu Hause erforderlich. Über den Zeitraum des Entspannungstrainings führen Sie ein Kopfschmerz- und Entspannungstagebuch.

Nach Abschluss des Entspannungstrainings erfolgen eine zweite, nach weiteren drei Monaten eine dritte EEG-Ableitung und ein weiteres Ausfüllen der Fragebögen. Das Kopfschmerztagebuch wird bis drei Monate nach Beendigung des Entspannungstrainings weitergeführt.

4. Risiken und Nebenwirkungen

Für die Anwendung der PMR sind keine Risiken bekannt. Die EEG-Ableitung ist schmerzfrei; es kann jedoch durch das Anbringen der Elektroden zu leichten Rötungen der Haut kommen.

5. Notfalladresse bei unerwünschten Ereignissen während der Studie

Bianca Meyer
Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
Universitätsmedizin Rostock
Gehlsheimer Straße 20
18147 Rostock
Tel.: 0381/4949515
Fax: 0381/4949532
E-Mail: bianca.meyer@med.uni-rostock.de

6. Hinweis auf Freiwilligkeit

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Sie können Ihre Mitarbeit jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne negative Konsequenzen beenden.

7. Hinweis auf Vertraulichkeit

Alle an dieser Untersuchung beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht. Ihre Daten werden vertraulich behandelt.

8. Einverständniserklärung

Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Studie meine Daten aufgezeichnet und anonymisiert zur Auswertung der Ergebnisse verwendet werden. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden vertraulich und gemäß dem Datenschutz behandelt.

Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ort, Datum

Unterschrift des Probanden/Patienten

Unterschrift des Untersuchers

Broschüre PMR-Training

**Progressive Muskelrelaxation
nach Jacobson
bei Patienten mit einer Migräneerkrankung**

Begleitende Patienteninformation zur Durchführung des Trainings der Progressiven Muskel-
relaxation
nach Jacobson

Bianca Meyer

Institut für Medizinische Psychologie
und Medizinische Soziologie
Universitätsmedizin Rostock
Gehlsheimer Straße 20
18147 Rostock
Tel.: 0381/494 9515

„Es gibt vielleicht kein allgemeineres Heilmittel als Ruhe“

(E. Jacobson)

Liebe Studienteilnehmerin,
lieber Studienteilnehmer,

vielen Dank, dass Sie sich entschieden haben, an der wissenschaftlichen Erforschung der Progressiven Muskelrelaxation (PMR) nach Jacobson mitzuwirken!

Mit dieser Broschüre erhalten Sie wichtige grundlegende Informationen zur PMR und zur schrittweisen Verinnerlichung dieses Verfahrens.

Das Verfahren der PMR ist schon relativ alt: es wurde in den 30er Jahren von dem Physiologen Edmund Jacobson entwickelt. Er hatte erkannt, welche bedeutungsvolle Beziehung zwischen psychischen Vorgängen und der Anspannung der Muskulatur besteht: bei Erregung (z.B. Stress oder Schmerz) erhöht sich die Muskelspannung, bei innerer Gelassenheit lässt sie nach. Jacobsons Ziel war es nun eine Technik zu entwickeln, mit der das „Zuviel“ an Muskelspannung gezielt wieder abgebaut werden kann. Es entstand die Progressive Muskelrelaxation.

In den folgenden Jahrzehnten wurde das ursprüngliche Verfahren verkürzt und abgeändert, um es noch wirkungsvoller zu machen. Darüber hinaus wurde die Wirkung der PMR bei verschiedenen Krankheiten erforscht und belegt. Eine besondere Bedeutung hat dieses Entspannungsverfahren bei Schmerzerkrankungen.

Um diese Entspannungstechnik zu erlernen, braucht man einige Wochen und etwas Übung. Die folgenden Seiten bieten Ihnen eine Unterstützung bei der Durchführung des sechs Sitzungen umfassenden Entspannungskurses.

Ich wünsche Ihnen viel Erfolg!

Bianca Meyer

Sitzung 1: Einführung & Langversion

Grundidee:

Das Ziel der PMR ist eine tiefe Entspannung des gesamten Körpers. Um dies zu erreichen, werden nacheinander bestimmte Muskelgruppen zunächst leicht angespannt, um anschließend die gesamte Spannung zu lösen. Die Entspannungsphase ist deutlich länger als die Anspannungsphase. Die gesamte Konzentration des Übenden liegt dabei auf der Wahrnehmung des Unterschiedes zwischen An- und Entspannung.

Rahmenbedingungen

- angenehme Raumtemperatur (ca. 23°C)
- gut durchlüftet
- Reizabschirmung: sinnvoll nur am Anfang
- bequeme Kleidung
- bequeme Position (Liegeposition ungünstig)
- Augen geschlossen oder geöffnet

Ablauf

1. rechte Hand/Unterarm	9. Brust, Schultern, oberer Rücken
2. rechter Oberarm	10. Bauch
3. linke Hand/Unterarm	11. rechter Oberschenkel
4. linker Oberarm	12. rechter Unterschenkel
5. Stirn	13. rechter Fuß
6. Gesichtsmitte	14. linker Oberschenkel
7. untere Gesichtshälfte	15. linker Unterschenkel
8. Nacken	16. linker Fuß

Wichtig:

Bitte atmen Sie auch während der Anspannung immer ruhig weiter! Führen Sie diese Übung täglich zweimal durch. Das Grundverfahren ist die Voraussetzung für alle weiteren Übungen.

Sitzung 2: 7 Muskelgruppen

Das Grundverfahren ist nun verinnerlicht und auch der Ablauf der Übung ist klar. Es ist deutlich geworden, wie die einzelnen Muskelgruppen angespannt werden und wie sich die Spannung anfühlt.

Durch die bisherigen Übungseffekte ist es Ihnen nun möglich, mehrere Muskelgruppen gleichzeitig anzuspannen.

Der nächste Schritt ist eine Reduktion der ursprünglich 16 Muskelgruppen auf nun 7 Muskelgruppen.

Ablauf

1. rechter Arm
2. linker Arm
3. Gesicht
4. Hals und Nacken
5. Brust, Schultern, oberer Rücken, Bauch
6. rechtes Bein und rechter Fuß
7. linkes Bein und linker Fuß

Diese Reduktion bedeutet eine deutliche Verringerung des zeitlichen Aufwandes. Bitte probieren Sie diese Übung regelmäßig aus. Falls Sie aber merken, dass Ihnen die Langversion besser bekommt, können Sie beide Varianten im Wechsel üben.

Wichtig:

Bitte üben Sie nach wie vor zweimal täglich! Sie können nun auch langsam anfangen mehr Außengeräusche zuzulassen (z.B. Üben bei geöffnetem Fenster).

Sitzung 3: 4 Muskelgruppen

Nachdem Sie nun die Version mit den 7 Muskelgruppen gut verinnerlicht haben, werden noch einmal verschiedene Muskelgruppen zusammengefasst, sodass die folgende Übung aus nur noch vier Muskelgruppen besteht.

Ablauf

1. beide Arme
2. Gesicht und Nacken
3. Brust, Schultern, oberer Rücken, Bauch
4. beide Beine

Bestandteil dieser Übung ist ein Schlüsselwort.

Nachdem alle Muskelgruppen zuerst angespannt, dann entspannt wurden, Sie also Ihren tiefen Entspannungszustand erreicht haben, denken Sie bei jedem Ausatmen an ein Wort, das Sie mit Entspannung in Verbindung bringen, z.B. Ruhe.

Später soll dieses Schlüsselwort Sie in die Lage versetzen, sich schnell an diesen tiefen Entspannungszustand zu erinnern.

Durch die neuerliche Reduktion der Muskelgruppen sind Sie nun in der Lage, sich innerhalb weniger Minuten zu entspannen.

Sitzung 4: Vergegenwärtigung

Die nun folgende Übung basiert auf der 4-Gruppen-Variante. Allerdings werden die Muskeln nun nicht mehr bewusst angespannt, sondern Sie konzentrieren sich nur auf die Spannung, die Sie in den Muskeln feststellen können. Nach dieser Konzentrationsphase lassen Sie dann alle Spannung los.

Bestandteil dieser Übung ist eine Phase des Zählens von 1 bis 10, in der nach und nach im ganzen Körper nach verbliebenen Muskelspannungen geforscht wird. Mit jeder Zahl wird dabei noch tiefer entspannt.

Auch hier folgt schließlich das Schlüsselwort.

Wichtig:

Bitte üben Sie in der nächsten Woche täglich eine Version Ihrer Wahl und die Vergegenwärtigungs-Übung.

Falls Ihre bevorzugte Version die Langversion oder die 7-Gruppen-Variante ist, sollten Sie am Ende eigenständig das Schlüsselwort einbauen.

Bitte üben Sie auch weiterhin unter etwas schwierigeren Bedingungen (z.B. Außengeräusche).

Sitzung 5: Differentielle Entspannung

Sie sind nun in der Lage, sich innerhalb weniger Minuten in einen Entspannungszustand zu versetzen und schaffen es schon (zumindest teilweise), sich ohne vorheriges Anspannen der Muskeln zu entspannen. Nun können Sie beginnen, diese aktive Entspannung bei ganz alltäglichen Tätigkeiten umzusetzen. Differentielle Entspannung heißt, dass die für eine Aktivität benötigten Muskelgruppen von den nicht benötigten unterschieden werden und alle nicht gebrauchten Muskeln mit den gelernten Techniken so tief es geht entspannt werden.

Ablauf

1. Schreiben im Sitzen bei ruhiger Umgebung (zu Hause)
2. Schreiben im Sitzen bei unruhiger Umgebung (Arbeit)
3. Stehen in ruhiger Umgebung (zu Hause)
4. Stehen in unruhiger Umgebung (an der Kasse)
5. Gehen
- ...

Sitzung 6: Fantasiereise

Sie können sich nun in kurzer Zeit tief entspannen und diesen Entspannungszustand dazu nutzen, eine Reise in ihrer Fantasie zu machen. Geeignet dazu sind schon besuchte oder einfach nur vorgestellte Orte, die Ihnen ein angenehmes Gefühl verursachen, z.B. ein Wald, ein Strand oder eine Wiese. Solch eine Reise bietet Ihnen eine weitere Möglichkeit der Entspannung.

I Kursprotokoll

Übungstag	Uhrzeit 1	Uhrzeit 2	Wirkung	Anmerkungen
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				
41				
42				

K HADS-D

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

L SF-12

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

M SVF 78

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

N Fragebogen zur aktuellen Befindlichkeit

Name:

Geschlecht: m/w

Alter:

Datum:

Bitte tragen Sie für die nachfolgenden Fragen die entsprechenden Antworten ein!

1. Wie viele Stunden haben Sie in der letzten Nacht geschlafen?	_____Stunden	
2. Fühlen Sie sich heute ausgeruht?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
3. Wie viele Tassen Kaffee/schwarzen Tee haben Sie bislang heute getrunken? Wann haben Sie die letzte Tasse getrunken?	_____Tassen Vor _____Stunden	
4. Haben Sie in den letzten drei Tagen Medikamente eingenommen? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein _____ _____ _____
5. Hatten Sie in den letzten drei Tagen überdurchschnittlich viel Stress oder andere Belastungen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
6. Wie viel Alkohol haben Sie in den letzten 24 Stunden getrunken? Wann haben Sie das letzte Glas Alkohol getrunken?	<input type="checkbox"/> Keinen <input type="checkbox"/> 1 Glas <input type="checkbox"/> 2-3 Gläser <input type="checkbox"/> Mehr Vor ____Stunden/Tagen	
7. Wie viele Zigaretten haben Sie in den letzten 24 Stunden geraucht? Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?	_____ Vor _____Minuten	
8. Haben Sie in der letzten Zeit bewusstseinsverändernde Drogen (außer Alkohol) konsumiert? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein _____ _____

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen
entfernt

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Bianca Meyer, dass ich die eingereichte Dissertation mit dem Thema selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Bianca Meyer

Rostock, 17.April 2015